

СОДЕРЖАНИЕ

том 2 • номер 4 • октябрь – декабрь 2009

Диагностика, клиника и терапия гемобластозов**Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов 297***Ковригина А.М.***Алгоритмы диагностики неопухолевых лимфаденопатий 306***Меликян А.Л.***Почечная недостаточность при множественной миеломе.****Обзор литературы и собственные данные 316***Рыжко В.В., Бирюкова Л.С., Чавынчак Р.Б., Клодзинский А.А.***Опыт лечения грибовидного микоза и синдрома Сезари в зависимости****от стадий заболевания. Результаты собственных исследований и обзор литературы 326***Виноградова Ю.Е., Цыба Н.Н., Гилязитдинова Е.А., Луценко И.Н., Капланская И.Б., Самойлова Р.С., Воробьев А.И.***Сопроводительная терапия****Градации интенсивности и подходы к оптимизации сопроводительной терапии****при трансплантации костного мозга 334***Абдусаламов С.Н., Мелкова К.Н., Чернявская Т.Э., Афанасенков А.А.***Необходима ли питательная поддержка больным с онкологическими заболеваниями? 343***Обухова О.А.***Редкие и сложные гематологические синдромы****Агрессивные лимфомы полости рта и придаточных пазух носа****у больных СПИДом. Описание 9 случаев 349***Пивник А.В., Серегин Н.В., Туманова М.В., Дубницкая М.Г., Пархоменко Ю.Г., Ковригина А.М., Тишкевич О.А., Ликунев Е.Б.***Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома сердца.****Клиническое наблюдение и обзор литературы 358***Доронин В.А., Морозова Н.В., Градобоев М.И., Корозеев Г.Л., Родионова Л.В., Муха С.Ф., Астраханцев А.Ф., Ковригина А.М.***Болезнь отложения легких цепей (болезнь Randall) 362***Федоров А.Б., Кучма Ю.М.***Семинар по онкологии****Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний 367***Переводчикова Н.И.*

Вопросы медицинской статистики

Основные вопросы статистического анализа в медицинских исследованиях374

Павлова В.Ю.

Съезды, конференции, симпозиумы

**Материалы XIII Международного рабочего совещания по хроническому лимфолейкозу,
Барселона, 16–18 октября 2009 г.378**

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

фундаментальные исследования и клиническая практика

Издательство

практическая медицина

Адрес для корреспонденции

ООО Издательство
«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»
115516 Москва, а/я 20
тел.: +7(495) 324-9329
e-mail: medprint@mail.ru
www.medprint.ru

Шеф-редактор

Д.Д. Проценко, канд. мед. наук

Технический редактор

Т.А. Львова

Выпускающий редактор

Т.Е. Белоусова

Директор по производству

Д.Р. Сысоев
e-mail: tezey@obook.su

Отпечатано в типографии

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М. А. Волкова, д-р мед. наук, профессор
e-mail: volkova@orc.ru

Зам. главного редактора

Д. Ш. Османов, д-р мед. наук, профессор

Редакционная коллегия

Е. А. Демина, д-р мед. наук

Е. В. Домрачева, д-р мед. наук, профессор

Н. В. Ильин, д-р мед. наук, профессор

Б. П. Копнин, д-р мед. наук, профессор

А. И. Павловская, канд. мед. наук

А. В. Попа, д-р мед. наук

Г. С. Тумян, д-р мед. наук

М. А. Френкель, д-р мед. наук, профессор

Ю. М. Кучма, канд. мед. наук

Ответственный секретарь

А. Д. Ширин, канд. мед. наук
e-mail: shirin-anton@mail.ru

Тираж 2 000 экз.

ISSN 1997-6933

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия
ПИ №ФС77-31723 от 18.04.2008 г.

Журнал распространяется среди специалистов **бесплатно**.

Оформить подписку можно на интернет-сайте издательства

www.medprint.ru

Для библиотек, в том числе зарубежных, возможна подписка также и на микрофильмовую копию (визуальная микрофиша)

Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов

А.М. Ковригина

Morphological characteristics of lymph node reactive changes

A.M. Kovrigina

SUMMARY

The basis of morphological diagnostics lymph nodes reactive changes is the correlation between stages of immunological response, and spectrum of morphological zone's reaction with revealing different morphological types of reactions. Extrafollicular B-cell activation is discussed. Granulomatous lymphadenitis with microabscesses can be divided according to the type B- and T-cell activation. The recommendations concerning pathological report for fulfilling clinical algorithm to research etiology of lymphadenopathy are proposed.

Keywords:

morphology, immunophenotype, reactive changes of lymph node, B- and T-cell activation.

N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: kovrigina.alla@gmail.com

Принято в печать: 3 ноября 2009 г.

РЕФЕРАТ

В основу морфологической диагностики реактивных изменений лимфоузлов положен принцип соотношения стадий иммунного ответа и спектра реакций морфофункциональных зон лимфоузла при лимфаденопатиях различной этиологии с выделением различных морфологических типов реакций. Рассматривается вопрос экстрафолликулярной В-клеточной активации. Гранулематозные лимфадениты с микроабсцессами предложено разделять по типу В- или Т-клеточной лимфоидной активации. В статье содержатся рекомендации по формулировке патологоанатомического ответа при реактивных изменениях лимфоузлов в целях последующей реализации клинического алгоритма по выявлению возможного этиологического фактора лимфаденопатии.

Ключевые слова

морфология, иммунофенотип, реактивные изменения, лимфатический узел, В- и Т-клеточная активация.

Лимфаденопатия (увеличение лимфоузлов более 1,0–1,5 см, паховых — более 2,0 см) — клинический признак, требующий комплексного обследования, который включает сбор клинико-anamnestических данных, констатацию локализации и распространенности процесса (локальная, регионарная, генерализованная лимфаденопатия), физикальные характеристики, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Увеличение лимфоузлов может быть вызвано различными факторами:

- 1) иммунный ответ В- и/или Т-клеток с реакцией соответствующих морфофункциональных зон. При морфологическом исследовании биопсийного материала лимфоузла — реактивный характер изменений;
- 2) инфекция: вирусная, бактериальная, грибковая. При морфологическом исследовании — реактивный характер изменений лимфоузла;
- 3) наличие субстрата опухоли лимфоидной и гемопоэтической ткани (неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, саркомы из антиген-

презентирующих фибробластических интерстициальных клеток);

- 4) метастатическое поражение.

Данная статья посвящена морфологической дифференциальной характеристике реактивных изменений лимфоузлов в ответ на антигенный стимул различной этиологии, что выражается в широком спектре морфологических реакций. Первым этапом морфологической диагностики является цитологическое исследование. Так, при получении гнойного содержимого при тонкоигольной пункционной биопсии лимфоузла показано бактериологическое исследование (чаще при гнойном содержимом выявляется стрептококковая, туберкулезная инфекция).

При цитологическом подозрении на наличие опухоли/лимфопролиферативного заболевания, или при персистирующей либо прогрессирующей лимфаденопатии, или значительном увеличении лимфоузла(ов) с учетом его локализации, физикальных характеристик и соответствующих клинических данных выполняется эксцизионная или инцизионная биопсия с морфо-

логическим, иммуногистохимическим и, возможно, ПЦР-исследованиями.

Морфологическая оценка изменений в лимфоузлах при лимфаденопатиях требует проведения дифференциальной диагностики между реактивными изменениями и злокачественным новообразованием — субстратом неходжкинской лимфомы с установлением ее варианта на основе классификации ВОЗ (2008), или лимфомы Ходжкина, или метастазом опухоли иного гистогенеза. Дифференциальная диагностика лимфом — сложная патоморфологическая проблема. Морфологическое заключение патологоанатома служит основой для осуществления терапевтом, онкологом/гематологом дальнейшего поиска этиологического фактора лимфаденопатии с последующим проведением дополнительных исследований (иммунологических, серологических, ПЦР-исследований) или является обоснованием для динамического наблюдения, повторной биопсии. Вместе с тем для успешной дифференциальной диагностики опухолевого поражения и неопухолевых процессов необходимо следовать принципам морфологической диагностики реактивных изменений лимфоузлов, что в отечественной литературе наименее освещено. Кроме того, реактивные изменения лимфоузлов — наименее изученная диагностическая проблема с точки зрения характеристики патологоанатомом возможного этиологического фактора, который может быть верифицирован при дальнейших лабораторных исследованиях.

При морфологическом исследовании ткани лимфоузла основополагающими принципами являются:

- 1) сохранность или нарушение гистоархитектоники лимфоузла;
- 2) при нарушении гистоархитектоники оценивается выраженность изменений, редукция/расширение той или иной морфофункциональной зоны, ее морфологический состав, что имеет дифференциально-диагностическое значение;
- 3) при субтотальном/тотальном стирании рисунка строения важен морфологический субстрат, особенности клеточного состава, в случае опухолевого поражения — топография (например, внутрисинусное расположение опухолевых клеток при крупноклеточной лимфоме, метастазе рака, меланомы), характер роста опухоли, наличие инфильтрации перинодальной ткани, опухолевых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах.

С целью провести параллель между морфологической картиной, реакцией различных морфофункциональных зон лимфоузла и иммунофенотипом клеток, участвующих в иммунном ответе на антигенный стимул (рис. 1), среди многообразия морфоиммунных реакций целесообразно выделить несколько стадий иммунного ответа с соответствующими им морфологическими изменениями. Этот подход чрезвычайно важен с точки зрения поиска ключевых морфологических признаков для дифференциальной диагностики реактивных изменений лимфоузлов и лимфом.

Рассмотрим взаимоотношение морфофункциональных зон лимфоузла, иммунофенотипа клеточных элементов соответствующей зоны и стадий иммунного ответа (В- и Т-клеточного).

I МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗОНА — Фолликулы. В-КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Первичный (быстрый, транзиторный) иммунный ответ сопровождается продукцией антител с низкоаффинным IgM. I стадия В-клеточного ответа встречается после вакцинации, при аутоиммунной и вирусной этиологии лимфаденопатии. Пик первичного ответа приходится в среднем

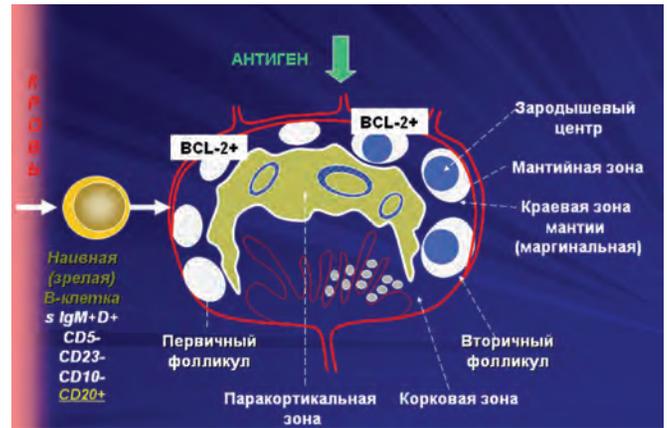


Рис. 1. Морфофункциональные зоны лимфоузла

на 4-е сутки после антигенного стимула. При антигенном воздействии в иммунном ответе первыми реагируют зрелые наивные В-клетки паракортикальной зоны, участвующие в Т-клеточном иммунном ответе путем презентации антигена непосредственно Т-клеткам. В свою очередь, в участках паракортикальной зоны лимфоузла, богатых интердигитирующими дендритическими клетками (антигенпрезентирующими клетками), наивные В-клетки начинают пролиферировать в процессе опосредованной Т-клетками экстрафолликулярной В-клеточной активации. Это приводит к появлению в расширенной паракортикальной зоне экстрафолликулярных крупных бластных клеток с морфологией центробластов, иммунобластов, короткоживущих плазматических клеток. Происходит активация В-клеток, не прошедших этап фолликулярной дифференцировки, с соответствующим иммунофенотипом: CD20+, CD79a+, PAX5+, IgM+, CD27-, CD30-, IgG-, CD138-, μ M.1-.¹

Вторичный иммунный ответ формируется к 8–10-м суткам после антигенного стимула с участием клеток светлого зародышевого центра фолликулов. В клетках светлых зародышевых центров фолликулов происходят соматические гипермутации, что приводит к формированию высокоаффинного В-клеточного рецепторного аппарата. В результате фолликулярной дифференцировки и селекции появляются долгоживущие плазматические клетки, эффекторные клетки, в которых происходит переключение классов иммуноглобулинов — IgM/IgD/IgG — клеток памяти. Зрелые плазматические клетки в физиологических условиях не экспрессируют IgD, IgE.

Следует напомнить, что в корковой зоне лимфоузла различают первичные и вторичные фолликулы. Первичные фолликулы являются небольшими плотными четко очерченными скоплениями мелких лимфоидных клеток преимущественно с округло-овальными ядрами, расположенными среди каркаса фолликулярных дендритических клеток (CD21+, CD23+, CD35+). Клетки первичных фолликулов экспрессируют CD19, CD20, CD22, BCL-2, IgM, IgD и не экспрессируют IgG. При воздействии антигенного стимула и формировании вторичного фолликула клетки первичных фолликулов отесняются к периферии и формируют BCL-2-позитивную зону мантии (см. рис. 1). Клетки центров вторичных фолликулов экспрессируют CD10, BCL-6, в пределах светлых зародышевых центров отмечается высокий уровень экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67. Каркас вторичных фолликулов сформирован четко очерченной, хорошо организованной сетью фолликулярной дендритической клетки (ФДК). Маргинальная зона фолликулов, как правило, не видна; она хорошо визуализируется в пейеровых бляшках подвздошной кишки, селезенке, брыжеечных лимфоузлах в виде внешнего

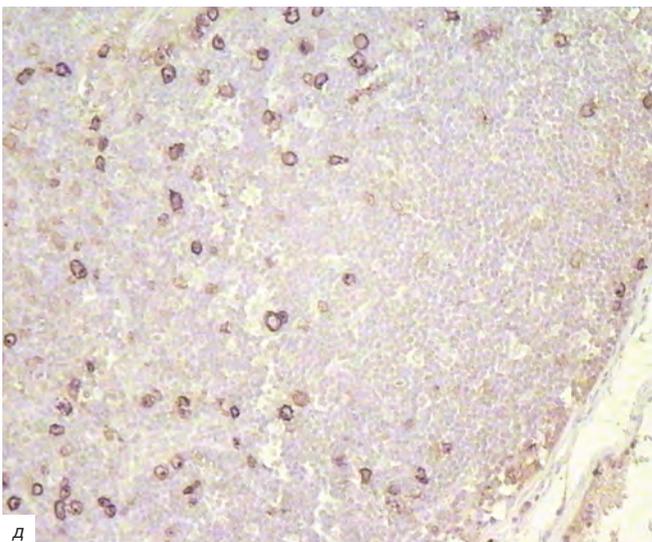
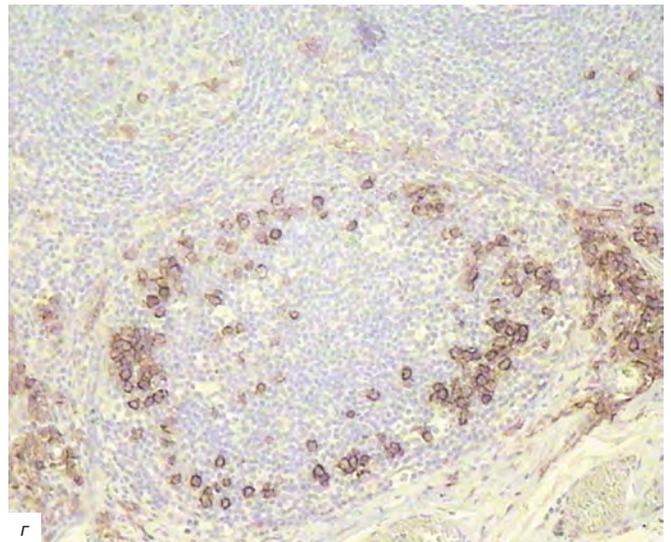
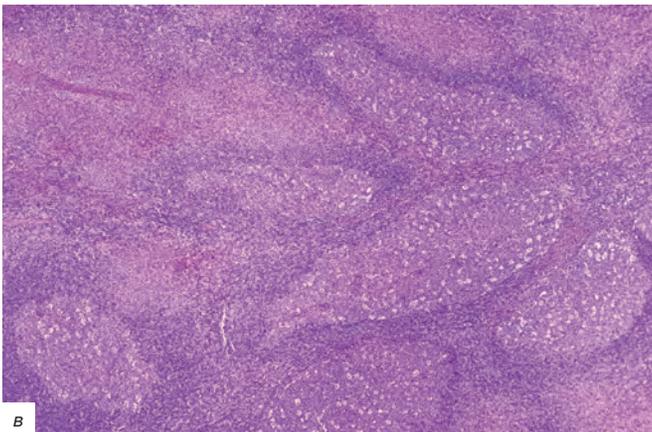
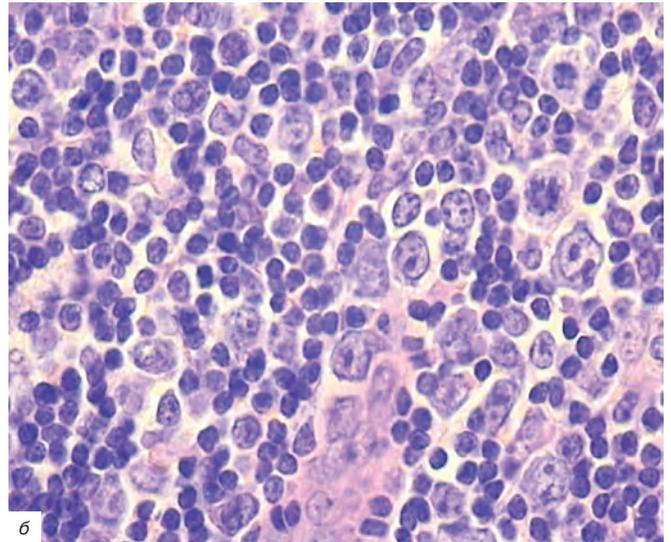
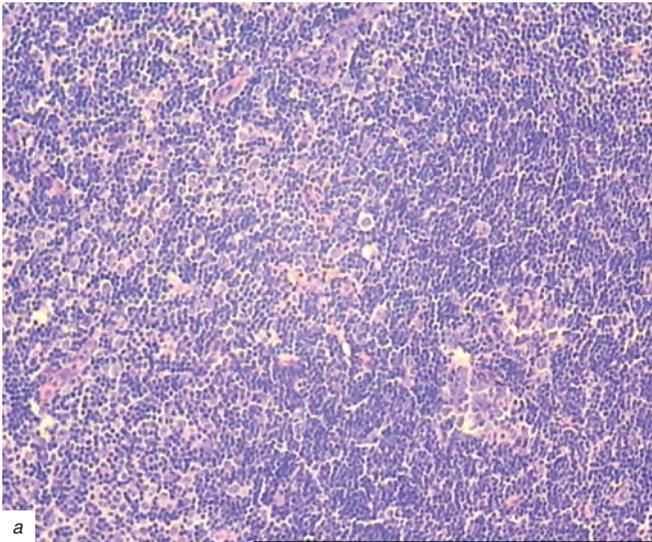


Рис. 2. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика различных стадий В-клеточного иммунного ответа:
а — экстрафолликулярная В-клеточная активация. Фолликул с нешироким центром размножения (внизу справа). Парафолликулярно в паракортикальной зоне дискретно расположены крупные клетки. Окраска гематоксилином и эозином; *б* — экстрафолликулярная В-клеточная активация. В паракортикальной зоне дискретно расположены крупные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов. Окраска гематоксилином и эозином; *в* — фолликулярная гиперплазия. Фолликулы с выраженными светлыми зародышевыми центрами разных формы и размера с отчетливой зоной мантии. Окраска гематоксилином и эозином; *г* — крупные клетки, расположенные парафолликулярно, экспрессируют CD138. Иммуноферментный метод; *д* — крупные клетки, расположенные в паракортикальной зоне, экспрессируют CD30. Иммуноферментный метод

ободка фолликула, прилежащего к зоне мантии. Отметим, что BCL-2-позитивны первичные фолликулы и зона мантии вторичных фолликулов (см. рис. 1.).

Морфологическим выражением II стадии В-клеточного иммунного ответа является фолликулярная гиперплазия (рис. 2, в).

При хроническом персистирующем иммунном ответе фолликулярная гиперплазия сохраняется длительное время. В таких случаях центры фолликулов достаточно монотонны по клеточному составу, «истощены», количество центробластов невелико, могут отсутствовать макрофаги с признаками фагоцитоза апоптотических телец. Эти особенности персистирующей иммунной реакции приводят к необходимости диф-

ференциальной диагностики фолликулярной гиперплазии и фолликулярной лимфомы (табл. 1).

Третичный В-клеточный иммунный ответ обусловлен пролиферирующими В-клетками памяти и популяцией эффекторных клеток. III стадия В-клеточного иммунного ответа характерна для бактериальной природы антигенного воздействия. В-клетки имеют иммунофенотип: PAX5–, CD20+ /–, CD79a+ (слабо), IgG+, Ki-67+, CD27+, M μ M.1+, CD138+ (рис. 2, з), часть экстрафолликулярных бластных В-клеток (в основном иммунобластов) может экспрессировать CD30 (рис. 2, д).

Морфологически расширение паракортикальной зоны носит название иммунобластного лимфадени-

Таблица 1. Морфологическая и иммуногистохимическая дифференциальная диагностика фолликулярной гиперплазии и фолликулярной лимфомы

Гистологические признаки	Фолликулярная гиперплазия	Фолликулярная лимфома
Гистоархитектоника лимфоузла	Сохранена	Нарушена
Синусный гистиоцитоз	Часто	Нет
Зародышевые центры	Видна интерфолликулярная зона	Плотная «упаковка» фолликулов
Очерченность	Почти всегда	С нечеткими границами
Размер и форма	Разнообразны	Мономорфны
Мантийная зона	Хорошо выражена	Неотчетлива или узкая
Зональность	Часто	Отсутствует
Периодальная ткань	Редко	Часто
Фигуры митозов	Частые	Редкие
Центроциты	Мало	Много
Центробласты	Много	Обычно мало
Макрофаги	Обилие	Как правило, отсутствуют
Фиброз	Как правило, отсутствует (в паховом лимфоузле часто присутствует)	Иногда
Интерфолликулярно		
Плазматические клетки	Часто	Редко
Иммунобласты	Иногда	Нет
Гранулоциты	Иногда	Нет
Эозинофильные лейкоциты	Могут встречаться	Могут встречаться
Тучные клетки	Могут встречаться	Могут встречаться
Иммуногистохимические признаки		
Ki-67 (пролиферативная активность)	Высокая (около 70%)	Низкая/умеренная (в среднем 10–30% I–II степени)
ФДК (CD21+, CD23+)	Организованная сеть	Организованная сеть
BCL-2	Негативен	В 75–90% случаев позитивен
t(14;18)	До 15% случаев позитивны	В большинстве случаев (около 85%) позитивна
ПЦР	Редко позитивная	Позитивная

та (рис. 2, а, б) и включает в себя I (до фолликулярной дифференцировки) и III стадии (постфолликулярная дифференцировка) В-клеточного иммунного ответа с явлениями экстрафолликулярной В-клеточной активации. На светоптическом уровне I и III стадии иммунного ответа практически неотличимы: признаки фолликулярной гиперплазии отсутствуют, паракортикальная зона (с преобладанием Т-клеток) резко расширена, в ней среди мелких лимфоидных клеток встречаются дискретно расположенные крупные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов, присутствуют плазматические клетки, нередко — мастоциты (тучные клетки). Фолликулы немногочисленны, среди них преобладают первичные фолликулы, имеются отдельные фолликулы с неширокими центрами размножения.

II MORFOFUNKЦИОНАЛЬНАЯ ЗОНА — ПАРАКОРТИКАЛЬНАЯ ЗОНА. Т-КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Зоной реализации Т-клеточного звена приобретенного иммунитета в лимфоузле является паракортикальная зона — II морфофункциональная зона лимфоузла (рис. 3).

Клеточный состав паракортикальной зоны:

- Два типа клеток: мелкие лимфоидные клетки с округло-овальными ядрами (преобладают) и крупные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов. Мелкие лимфоидные клетки — преимущественно Т-клетки, в том или ином количестве присутствуют В-клетки (экстрафолликулярная активация). Встречаются отдельные двуядерные иммунобласты, напоминающие клетки Березовского—Штернберга.
- Мало или отсутствуют лимфоидные клетки среднего размера. Это важный морфологический признак при проведении дифференциальной диагностики с периферическими Т-клеточными лимфомами.

III MORFOFUNKЦИОНАЛЬНАЯ ЗОНА — МЕДУЛЛЯРНЫЕ ТЯЖИ

Медуллярные тяжи содержат лимфоидные клетки, большое количество поликлональных плазматических клеток: κ+, λ+, CD20+, CD45–/+, CD79a+, CD138+, BCL-6–, M_hM.1+, PAX5–, ВоВ.1–; могут присутствовать иммунобласты CD20+, CD30+/-.

IV MORFOFUNKЦИОНАЛЬНАЯ ЗОНА — СИНУСЫ

Синусы выстланы CD31+ («литториальными») клетками. В просвете — гистиоциты CD68+, лимфоциты, могут встречаться гранулоциты, плазмоциты, иммунобласты.

MORFOLOGИЧЕСКИЕ ТИПЫ РЕАКЦИЙ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И НЕОПУХОЛЕВЫЕ ЛИМФАДЕНОПАТИИ, СООТВЕТСТВУЮЩИЕ MORFOFUNKЦИОНАЛЬНЫМ ЗОНАМ

I. Фолликулярная гиперплазия

Кданному морфологическому типу реакции лимфоузла относятся следующие неопухолевые поражения/реактивные изменения с установленными или неизвестными этиологическими факторами:

- 1) фолликулярная гиперплазия (неспецифическая/идиопатическая);
- 2) фолликулярная гиперплазия при ревматоидном артрите;
- 3) фолликулярная гиперплазия при ВИЧ-инфекции;
- 4) фолликулярная гиперплазия при ранней стадии бактериальной инфекции;
- 5) гиперплазия мантийной зоны: неспецифическая и/или при болезни Кастлмана (Castleman), гиалиново-васкулярный вариант. Болезнь Кастлмана, плазмоклеточный вариант;
- 6) фолликулярная гиперплазия при сифилисе;
- 7) фолликулярная гиперплазия при болезни Кимуры (Kimura).

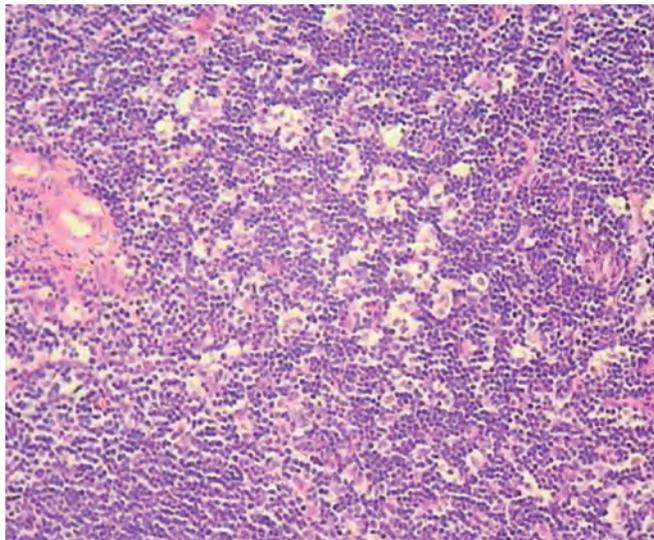


Рис. 3. Паракортикальная зона лимфоузла. Дискретно расположенные интердигитирующие дендритические клетки с перичеселлярными просветлениями создают впечатление крапчатости, картину «изъеденности молью». Окраска гематоксилином и эозином

В зависимости от выраженности реакции той или иной морфофункциональной зоны (клинически — различные этапы развития лимфаденопатии) морфологический субстрат при неопухолевой лимфаденопатии может относиться к различным морфологическим типам реакций.

В качестве примера рассмотрим болезнь Кимуры, впервые описанную в 1948 г.² Болезнь Кимуры — хроническое заболевание инфекционно-аллергической природы, характеризующееся глубокими солитарными опухолеподобными инфильтратами, которые локализуются в основном в области головы и шеи с вовлечением больших слюнных желез, подкожной жировой клетчатки. Встречается в молодом и зрелом возрасте (возрастной диапазон 27–40 лет), преобладают пациенты мужского пола (соотношение мужчин/женщин — 3:1). Наиболее часто данное заболевание диагностируется у жителей Азии (Китай, Япония). Характерны *эозинофилия крови, повышенный уровень IgE в сыворотке крови*. Болезнь Кимуры следует отличать от ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией (ALHE), которая ограничена дермой (син.: эпителиоидная гемангиома).³ При болезни Кимуры морфологическая картина может быть отнесена к морфологическому типу фолликулярной гиперплазии или при сочетании реакций двух морфофункциональных зон (фолликулярной гиперплазии с расширением паракортикальной зоны) — к смешанному морфологическому типу.

Морфологическая основа диагноза — изменения в фолликуле:

- 1) белковые преципитаты, пролиферация сосудов, эозинофильная инфильтрация, нередко — скопления эозинофильных нейтрофилов в виде эозинофильных микроабсцессов. Дифференциальная диагностика проводится с паразитарными болезнями, аутоиммунными состояниями аллергического генеза;
- 2) в паракортикальной зоне — пролиферация сосудов венулярного типа, большое количество эозинофильных лейкоцитов, плазматические клетки, мастоциты;
- 3) характерен фиброз стромы (рис. 4).

1 морфологический тип реакции лимфоузла предполагает дифференциальную диагностику практически со всеми вариантами мелкоклеточных В-клеточных лимфом с нодулярным или нодулярно-диффузным ростом. При лимфоме из клеток маргинальной зоны, лимфоме из клеток мантии, лимфоцитарной лимфоме нодулярный рост формируется за

счет колонизации опухолевыми клетками преобладающих фолликулов. Дифференциальная диагностика фолликулярной гиперплазии и фолликулярной лимфомы представлена в табл. 1. Фолликулярную гиперплазию с наличием прогрессивно трансформированных центров размножения следует дифференцировать с нодулярным лимфоидным преобладанием лимфомы Ходжкина.

II. Паракортикальная гиперплазия (интерфолликулярная/ субтотально диффузная)

Данный морфологический тип реакции отмечается при следующих неопухолевых поражениях/состояниях:

- 1) вирусные лимфадениты (вирус Эпштейна—Барр, герпесвирус, цитомегаловирус);
- 2) поствакцинальная реакция;
- 3) гиперчувствительность к лекарственным препаратам;
- 4) болезнь Кимуры (Kikushi);
- 5) дерматопатический лимфаденит;
- 6) экстрафолликулярная В-клеточная активация (вирусная, бактериальная инфекция, аутоиммунные процессы; см. типы иммунных реакций).

Остановимся подробнее на лимфаденопатии, связанной с EBV-инфекцией (вирус Эпштейна—Барр). Около 90% взрослого населения инфицировано EBV. Первичная инфекция обычно бессимптомна у детей. При вирусном контакте в подростковом возрасте, у молодых взрослых примерно в 30% случаев отмечается синдром инфекционного мононуклеоза. Показано, что лимфаденопатия, связанная с EBV-инфекцией, может возникнуть в старшей возрастной группе, что важно помнить при клиническом подозрении на лимфому и проведении морфоиммуногистохимической дифференциальной диагностики с бластными лимфомами.⁴ Доказано, что при инфекционном мононуклеозе EBV, относящийся к семейству герпесвирусов 4-го типа, является этиологическим фактором лимфаденита.⁵ Известно, что вирус инфицирует эпителиальные клетки и В-клетки слизистой оболочки ротоглотки. Необходимым кофактором при поражении В-клеток является экспрессия ими главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса. В течение 1-й недели иммунного ответа происходит активация и пролиферация В-клеток, что сопровождается секрецией антител — фаза гуморального ответа. В течение 2-й недели активируются Т-клетки (CD8 > CD4): цитотоксические лимфоциты и клетки-киллеры — это фаза клеточного иммунного ответа. Высвобождение большого количества воспалительных медиаторов и цитокинов обуславливает харак-

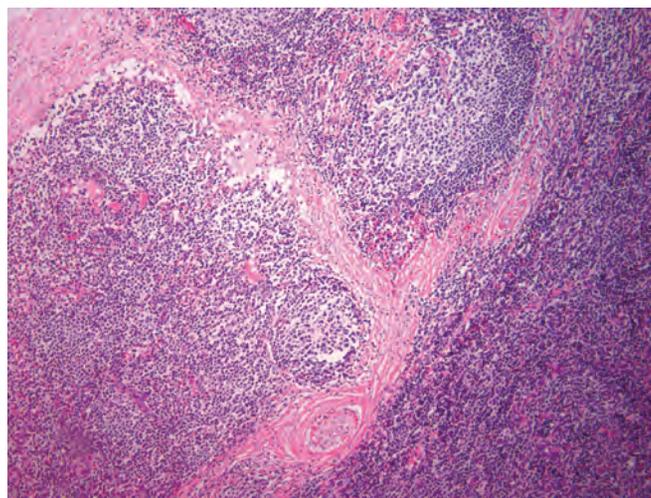


Рис. 4. Болезнь Кимуры. Фиброз стромы лимфоузла. Окраска гематоксилином и эозином

терные для инфекционного мононуклеоза клинические симптомы.

Морфологически при EBV-инфекции происходит массивное субтотально-диффузное расширение паракортикальной зоны за счет выраженной пролиферации крупных клеток с морфологией иммубластов, плазмобластов, экспрессирующих IgG+ (рис. 5, а), LMP1+ с примесью плазмоцитов, эозинофильных лейкоцитов, расположенных среди мелких лимфоидных клеток (Т-клеток). Крупные клетки с морфологией иммубластов экспрессируют CD20, однако иммуногистохимическая реакция с CD20 носит гетерогенный характер, т.к. плазмобласты CD20-негативны (рис. 5, б). В клеточной фазе иммунного ответа количество бластных форм В-клеток уменьшается, преобладают мелкие Т-клетки, обладающие «киллерными» функциями. Выражены морфологические признаки апоптоза. Часто в гистологическом препарате можно видеть фокусы некроза или субтотальный/тотальный некроз лимфоузла. Как правило, имеются признаки перикапсулита. В просвете синусов видны гистиоциты, иммубласты, плазмоциты, мелкие лимфоидные клетки. Учитывая наличие значительного количества крупных бластных клеток с морфологией иммубластов, плазмобластов, в т.ч. расположенных в виде скоплений, дифференциальная диагностика проводится с агрессивными (бластными) лимфомами. В плане дифференциальной диагностики с крупноклеточными лимфомами морфологу следует обратить особое внимание на наличие отдельных сохранных предрасположенных фолликулов при инфекционном мононуклеозе. При постановке диагноза необходимо учитывать комплекс клинико-лабораторных данных, в частности данные серологического и ПЦР-исследований на наличие EBV-инфекции (VCA IgM+, VCA IgG+, EA+, EBNA+). При иммуногистохимическом исследовании можно обнаружить LMP1, использовать реакцию гибридизации *in situ* для выявления EBER.

II морфологический тип реакции лимфоузла предполагает проведение дифференциальной диагностики с крупноклеточными лимфомами с интерфолликулярным/субтотальным ростом, лимфомой Ходжкина (классические варианты — богатый лимфоцитами, смешанно-клеточный). Следует обратить внимание, что при экстрафолликулярной В-клеточной активации парафолликулярно и в паракортикальной зоне могут присутствовать крупные клетки с морфологией иммубластов, двуядерные иммубласты, что требует проведения дифферен-

циальной диагностики с клетками Ходжкина и Березовского—Штернберга — лимфомой Ходжкина. Необходимо особо подчеркнуть, что при сохранный гистеоархитектонике обнаружение одной крупной клетки в расширенной мантийной зоне фолликула или в паракортикальной зоне, напоминающей клетку Ходжкина или клетку Березовского—Штернберга, не может служить достаточным основанием для диагноза лимфомы Ходжкина. В гистологическом препарате следует искать очаговый инфильтрат или фокус, характеризующий свойственное для лимфомы Ходжкина полиморфно-клеточное микроокружение (морфологическое выражение цитокиновой реакции) с наличием морфологических признаков фиброза, среди которого дискретно или в виде скопления расположены крупные опухолевые клетки.

III. Синусный гистиоцитоз

Данный морфологический тип реакции может встречаться при следующих неопухольевых состояниях:

- 1) эффект лимфангиографии, вызывающий синусный гистиоцитоз;
- 2) регионарный по отношению к опухоли или очагу инфекции лимфатический узел;
- 3) болезнь Розай—Дорфмана (Rosai—Dorfman);
- 4) болезнь Уиппла (Whipple).

Рассмотрим данный морфологический тип реакции на примере болезни Розай—Дорфмана. На практике нередко гипердиагностика этого заболевания, в частности, явления выраженного синусного гистиоцитоза (в просвете синусов — гистиоциты, мелкие лимфоидные клетки с той или иной примесью плазмоцитов, гранулоцитов) ошибочно диагностируются как болезнь Розай—Дорфмана. Этиологический фактор достоверно не установлен. Чаще заболевание отмечается у детей, подростков, молодых взрослых, медиана возраста составляет около 20 лет. Как правило, симметрично поражаются шейные лимфоузлы, однако иногда наблюдается генерализованная лимфаденопатия. Заболевание может вовлекать кожу, мягкие ткани, верхние дыхательные пути, кости, молочные железы, ЖКТ, ЦНС.⁶⁻⁹ При болезни Розай—Дорфмана синусы лимфоузла, в т.ч. медуллярные, перерастянуты за счет крупных клеток с пузырьковидными ядрами, широкой слабозозинофильной вакуолизированной цитоплазмой, экспрессирующих S-100 и целый ряд гистиоцитарных/макрофагальных маркеров CD4, CD11c, CD14, CD68, CD163, MAC 387. Отмечаются явления

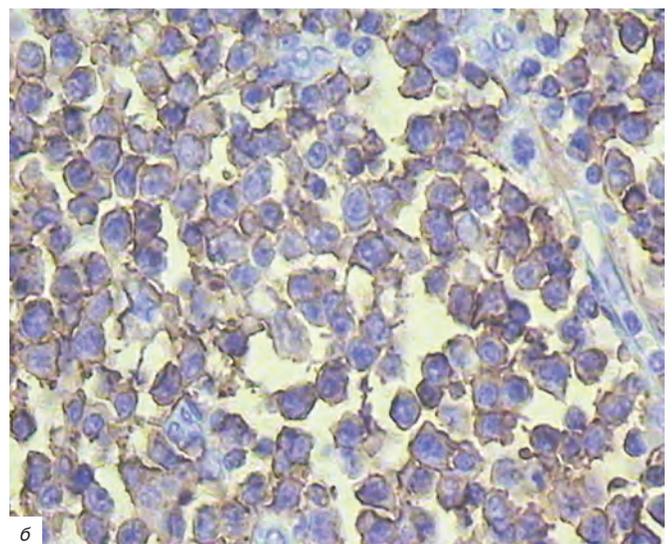
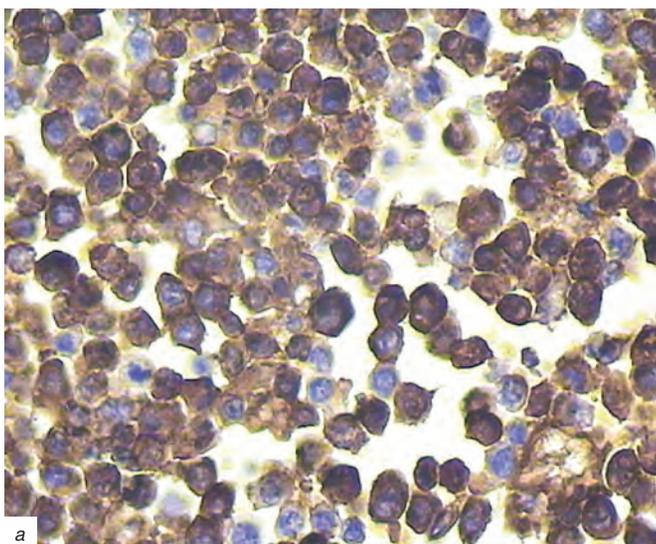


Рис. 5. Инфекционный мононуклеоз:

а — экспрессия крупными бластными клетками IgG. Иммуноферментный метод; б — гетерогенная экспрессия CD20. Иммуноферментный метод

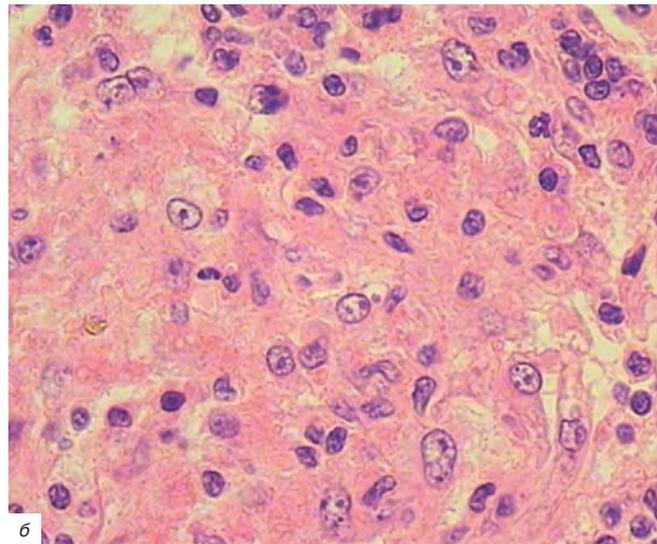
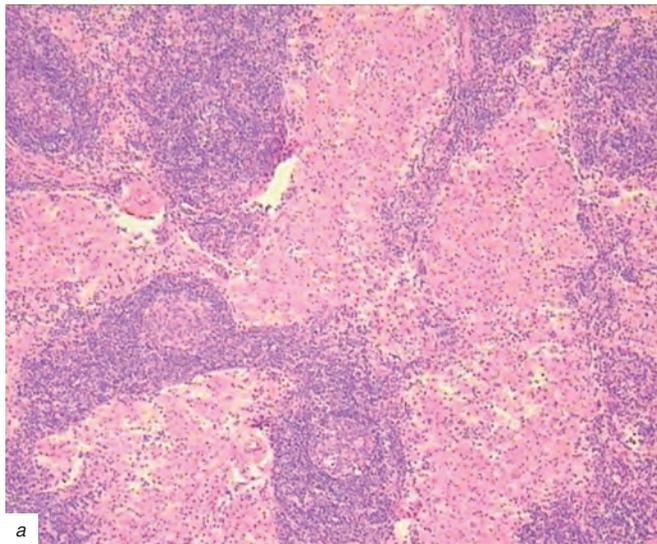


Рис. 6. Болезнь Розаи—Дорфмана:

а — лимфоидная ткань редуцирована за счет перерастянутых синусов, выполненных крупными светлыми клетками. Окраска гематоксилином и эозином; *б* — явления эмпериполеза. Окраска гематоксилином и эозином

эмпериполеза (внутрицитоплазматические включения мелких лимфоидных клеток, плазмочитов, гранулоцитов) (рис. 6). Кортикальная и паракортикальная зоны лимфоузла редуцированы.

III тип морфологической реакции лимфоузла следует дифференцировать с крупноклеточными лимфомами с внутрисинусным расположением, метастазами рака, меланомы.

IV. Смешанный тип реакции

Смешанный морфологический тип реакции лимфоузла, обусловленный сочетанием реакции двух морфофункциональных зон или более, отмечается при следующих неопухолевых поражениях с установленной или неизвестной этиологией:

- 1) смешанная гиперплазия;
- 2) токсоплазмоз;
- 3) гранулематозные лимфадениты: бактериальные инфекции (в т.ч. иерсиниоз, болезнь кошачьих царапин, хламидиоз, саркоидоз, туберкулез), грибковые инфекции;
- 4) саркоидные реакции;
- 5) дерматопатический лимфаденит;
- 6) системная красная волчанка;
- 7) болезнь Кимуры (при сочетании фолликулярной гиперплазии и расширения паракортикальной зоны);
- 8) болезнь Кикучи.

Остановимся подробнее на морфологической характеристике болезни Кикучи (син.: гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит). Описана независимо друг от друга М. Kikushi¹⁰ и Y. Fujimoto и соавт.¹¹ Наибольшая частота заболевания зарегистрирована в странах Азии. Чаще болеют молодые женщины. Среди клинических признаков — лимфаденопатия с вовлечением шейных лимфоузлов, реже отмечается поражение подмышечных, паховых лимфоузлов. Иногда клиническая картина характеризуется генерализованной лимфаденопатией.¹² Лабораторные данные не позволяют исключить опухолевую природу лимфаденопатии: может наблюдаться лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз, анемия, нейтропения. В качестве этиологического фактора предполагались цитомегаловирус, герпесвирус 4-го типа (EBV), герпесвирус 6-го, 8-го типов (саркома Капоши — ассоциированный вирус). Вопрос об этиологии заболевания в настоящее время окончательно не решен.

При гистологическом исследовании рисунок лимфоузла нарушен. Фолликулы редуцированы, паракортикальная зона резко расширена. Лимфатический узел имеет «пята-

нистый» рисунок строения за счет субкапсулярных и интерфолликулярных многочисленных очагов некротизированной ткани различного размера, иногда сливающихся между собой.¹³ Выделяют несколько морфологических типов болезни Кикучи: пролиферативный (син.: лимфогистиоцитарный), некротический и ксантомный. При большом увеличении эти очаги выглядят хорошо очерченными участками кариорексиса (признаки апоптоза), эозинофильного детрита (отложение фибриноида), окруженными гистиоцитами с признаками фагоцитоза (рис. 7). Среди гистиоцитов и макрофагов присутствуют клетки с эксцентричными серповидными ядрами (CD68+, миелопероксидаза+), при ксантомном варианте преобладают пенистые макрофаги. Как правило, отсутствуют нейтрофильные и эозинофильные гистиоциты; В-клетки, в т.ч. плазматические клетки, немногочисленны. В ткани лимфоузла могут присутствовать скопления плазмочитоидных моноцитов (ранее такие клетки назывались плазмочитоидными Т-клетками). **Плазмочитоидные моноциты** — клетки среднего размера с округло-овальными, слегка эксцентрически расположенными ядрами, содержащими 1–3 малых ядрышка, с широкой светлой цитоплазмой. Иммунофенотип плазмочитоидных моноцитов: CD2+, CD4+, CD43+, CD68+, лизоцим–.¹⁴ Подчеркнем, что плазмочи-

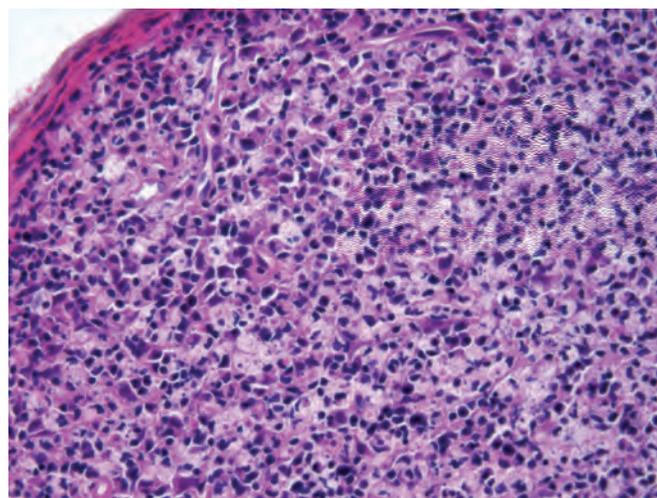


Рис. 7. Болезнь Кикучи. Очаг некроза, представленный эозинофильным детритом, апоптотическими тельцами с большим количеством макрофагов/гистиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином

тоидные моноциты наиболее часто встречаются при болезни Киккуши, туберкулезе, ангиофолликулярной гиперплазии (болезнь Кастаньяна).

Дифференциальная диагностика почти всегда требует исключения системной красной волчанки. Для гистологической картины реактивных изменений лимфоузла при **системной красной волчанке** характерны многочисленные плазматические, нейтрофильные лейкоциты, а также гематоксилиновые тельца в зонах некроза, признаки васкулита.

Гранулематозные лимфадениты с микроабсцессами

Как указано выше, к смешанному морфологическому типу реакции относятся гранулематозные лимфадениты, которые по сути являются морфологическим проявлением иммунной реакции гиперчувствительности IV типа, опосредованной Т-клетками. Многообразии гранулематозных лимфаденитов с соответствующими этиологическими факторами можно классифицировать по принципу преобладания того или иного иммунофенотипа лимфоидных клеток, окружающих гранулемы, т.е. иммунной реакции лимфоузла с признаками В- или Т-клеточной лимфоидной активации.

В-клеточная активация:

- Иерсиниоз — мезентериальные лимфоузлы.
- Хламидиоз — пахово-подвздошная область.
- Болезнь кошачьих царапин — шейные, подмышечные, паховые лимфоузлы (рис. 8).

Т-клеточная активация:

- Саркоидоз — преимущественно внутригрудные лимфоузлы (рис. 9).
- Туберкулез — нередко шейные, внутригрудные лимфоузлы, могут быть различные локализации.
- Туляремия — подмышечные, паховые лимфоузлы.
- Грибковые инфекции — различная локализация.
- Хроническое гранулематозное заболевание в детском возрасте.
- Атипичная микобактериальная инфекция.

В рамках гранулематозных процессов необходимо отметить явления гиперплазии **моноцитоподобных В-клеток**. Моноцитоподобные В-клетки — клетки с округло-овальными или бобовидными ядрами, широкой светлой цитоплазмой, располагаются в синусах. Иммунофенотип: DBA.44+ (CD72), BCL-2-, IgD-.¹⁵ Моноцитоподобные В-клетки встречаются при неспецифических лимфаденитах, гранулематозных лимфаденитах с микроабсцессами (болезнь кошачьих царапин — ранняя стадия, хламидиоз, иерсиниоз, туляремия), паразитарных и вирусных инфекциях: EBV-инфекция (моноцитоподобные В-клетки — «ключевой» морфологический признак EBV-инфекции¹⁶), токсоплазмоз, лейшманиоз, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекции. Так, при токсоплазмозе (этиологический фактор — *Toxoplasma gondii*) морфологическая картина характеризуется триадой признаков: фолликулярная гиперплазия, гиперплазия моноцитоподобных В-клеток в синусах, многочисленные небольшие эпителиоидноклеточные кластеры, локализующиеся в паракортикальной зоне с признаками инфильтрации фолликулов (рис. 10).

Дифференциальная диагностика смешанного морфологического типа реакции лимфоузла проводится с Т-клеточными лимфомами из клеток разного размера, В- и Т-крупноклеточными лимфомами, классической лимфомой Ходжкина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, соотнесение выраженности реакции той или иной морфофункциональной зоны лимфоузла со стадией и

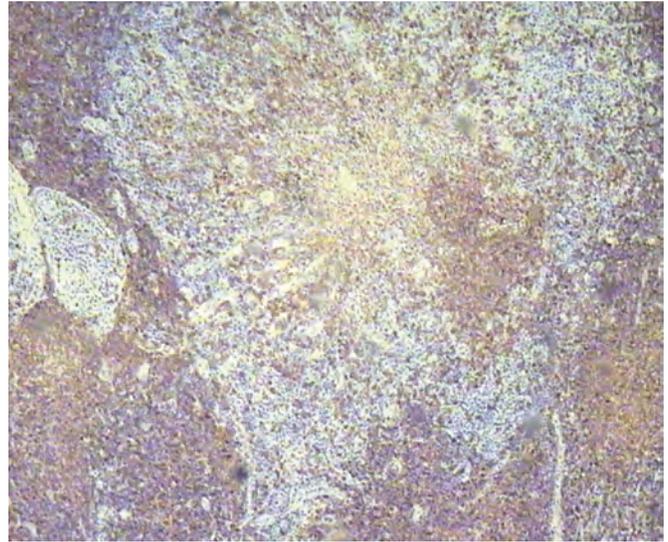


Рис. 8. Болезнь кошачьих царапин. Эпителиоидноклеточная гранулема с микроабсцессом. Явления В-клеточной активации. Реакция с CD20. Иммуноферментный метод

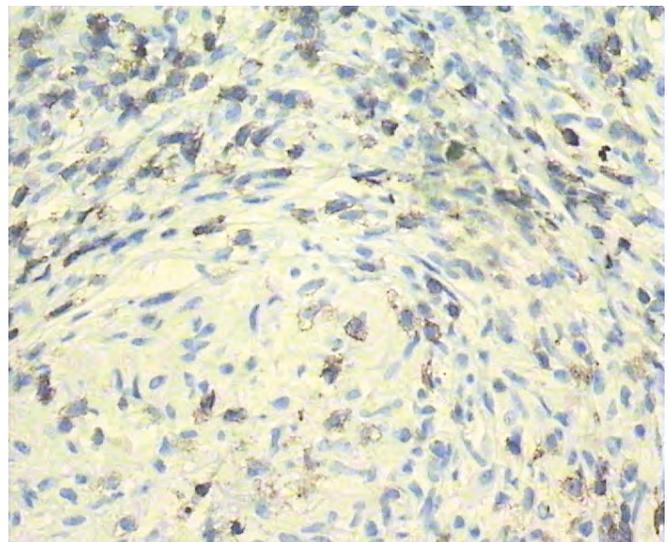


Рис. 9. Саркоидоз. Т-клетки инфильтрируют эпителиоидноклеточную гранулему. Реакция с CD3. Иммуноферментный метод

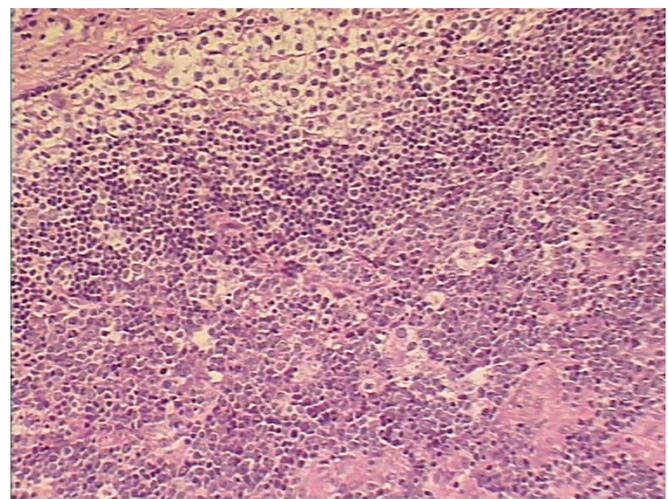


Рис. 10. Токсоплазмоз. Триада морфологических признаков: в краевом синусе — моноцитоподобные В-клетки, явления фолликулярной гиперплазии с выраженными признаками фагоцитоза, инфильтрация фолликулов эпителиоидноклеточными кластерами. Окраска гематоксилином и эозином

типом иммунного ответа, клеточным составом и иммунофенотипом участвующих в иммунном ответе клеточных элементов служит основополагающим фактором для дифференциальной диагностики реактивных изменений лимфоузла.

Кроме того, одним из базовых принципов дифференциальной диагностики реактивных изменений является, по нашему мнению, выявление В- или Т-клеточной лимфоидной активности при гранулематозных лимфаденитах.

В заключение целесообразно подчеркнуть, что в патологоанатомической практике крайне важно использовать единую терминологию. *Морфологический термин «лимфаденит» характеризует* воспалительный процесс в лимфоузле гнойной, бактериальной, вирусной, грибковой этиологии, т.е. применяется как морфологическая характеристика клинического понятия **лимфаденопатии с установленной этиологией/инфекционным возбудителем**. Морфологически в лимфоузле присутствует соответственно острое, хроническое (продуктивное) или гранулематозное воспаление; могут отмечаться некрозы, микроабсцессы. В остальных случаях в морфологическом заключении следует употреблять термин «реактивные изменения лимфоузлов».

В целом морфологическое заключение должно содержать полную информацию, которая позволит клиницисту осуществить дальнейший поиск этиологического фактора лимфаденопатии. Следует считать недопустимым патоморфологическое заключение «неспецифический (гранулематозный, острый, подострый, хронический) лимфаденит» вместо патоморфологического описания. Морфологическое заключение должно содержать следующие пункты:

- 1) **характеристика сохранной или нарушенной гистоархитектоники;**
- 2) **наличие фолликулов с/без светлых зародышевых центров, клеточный состав центров фолликулов;**
- 3) **характеристика паракортикальной зоны — выраженность, пролиферация сосудов посткапиллярного/венулярного типа, клеточный состав;**
- 4) **наличие синусов, клеточный состав;**
- 5) **наличие или отсутствие некрозов, эпителиоидных клеток (кластеров, гранулем), их расположение;**
- 6) **характеристика капсулы, наличие/отсутствие ее инфильтрации;**
- 7) **инфильтрация перинодальной ткани.**

На основе морфологических признаков патоморфолог должен сделать заключение о лимфадените с указанием наиболее вероятного этиологического фактора (инфекци-

онного? аутоиммунного? генеза, идиопатическая лимфаденопатия?). Этиологический фактор в среднем устанавливается при патоморфологическом исследовании в 20–40% случаев.

В случае реактивных изменений лимфоузла должно быть дано заключение о преобладающем морфологическом типе реакции: **фолликулярная гиперплазия, паракортикальная гиперплазия, гранулематозная реакция, синусный гистиоцитоз, смешанный тип**, что позволит клиницисту/гематологу/онкологу корректировать дальнейший поиск этиологии лимфаденопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brighenti A., Andrusis M., Geissinger E. et al. Histopathol. 2005; 47: 90–100.
2. Kimura T., Yoshimura S., Ishikawa E. On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissue. Trans. Soc. Pathol. Jpn. 1948; 37: 179–80.
3. Googe P.B., Harris N.L., Mihm M.C. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two distinct histopathological entities. J. Cutan. Pathol. 1987; 14: 263–71.
4. Horwitz C.A., Henle W., Henle G. et al. Clinical and laboratory evaluation of elderly patient with heterophil-antibodypositive infectious mononucleosis. Report of seven patients, age 40–78. Am. J. Med. 1978; 61: 333–9.
5. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 481–92.
6. Rosai J., Dorfman R.F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder. Analysis of 34 cases. Cancer 1972; 30: 174–88.
7. Wenig B.M., Abbodanzo S.L., Childers E.L. et al. Extranodal sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) of the head and neck. Hum. Pathol. 1993; 24: 483–92.
8. Lauwers G.Y., Perez-Atayde A., Dorfman R.F. et al. The digestive system manifestations of Rosai-Dorfman disease (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy): review of 11 cases. Hum. Pathol. 2000; 31: 380–5.
9. Purav P., Ganapathy K., Mallikarjuna V.S. et al. Rosai-Dorfman disease of the central nervous system. J. Clin. Neurosci. 2005; 12: 656–9.
10. Kikushi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi. 1972; 35: 379–80.
11. Fujimoto Y., Lojima Y., Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. Naika 1972; 20: 920–7.
12. Lin H.C., Su C.Y., Huang C.C. et al. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003; 128: 650–3.
13. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007: 214.
14. Ferry J., Harris N. Atlas of lymphoid hyperplasia and lymphoma. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997: 52.
15. Camacho F.I., Garcia J.F., Sanchez-Verde L. et al. Unique phenotypic profile of monocytoid B-cells. Am. J. Pathol. 2001; 158: 1363–9.
16. Anagnostopoulos I., Hummel M., Falini B. et al. Epstein-Barr virus infection of monocytoid B-cells proliferates. Am. J. Surg. Pathol. 2005; 29: 595–601.

Алгоритмы диагностики неопухолевых лимфаденопатий

А.Л. Меликян

The diagnostic algorithms for non-malignant lymphadenopathies

A.L. Melikyan

SUMMARY

The diagnostic algorithms, protocols of treatment and recommendations for the dynamic follow-up of the patients with lymphadenopathies are presented in this article. The work is based on the long-time experience of National Research Center for Hematology, Moscow.

Keywords:

non-malignant lymphadenopathies, diagnostic algorithms, prebiopsy diagnostics, postbiopsy diagnostics.

Hematology Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: anoblood@mail.ru

Принято в печать: 2 ноября 2009 г.

РЕФЕРАТ

В работе представлены алгоритмы диагностики по обследованию и тактике ведения больных с лимфаденопатиями в виде протоколов и рекомендаций. Они основаны на многолетнем опыте работы ГНЦ РАМН, а также анализе литературы, посвященной алгоритмам диагностики неопухолевых лимфаденопатий.

Ключевые слова

неопухолевые лимфаденопатии, алгоритм диагностики, добиопсийная диагностика, постбиопсийная диагностика.

ВВЕДЕНИЕ

В практике работы ГНЦ РАМН неопухолевые лимфаденопатии (ЛАП) составляют 30% среди обращений по поводу увеличения лимфоузлов.¹ Этиологические причины, вызывающие неопухолевые ЛАП, чрезвычайно разнообразны. Современные диагностические возможности позволяют установить нозологический диагноз в большинстве случаев. Основными требованиями для установления верного диагноза ЛАП является правильный алгоритм действий, а также тесная кооперация разных специалистов.²⁻⁴

При ретроспективном исследовании у 880 больных с неопухолевыми ЛАП частота выполнения биопсий составила 52%. При этом только у $\frac{1}{3}$ подвергнутых биопсии пациентов с неопухолевыми ЛАП она имела решающее значение в постановке диагноза. В остальных случаях биопсия лишь констатировала отсутствие опухоли, но не устанавливала диагноз. Среди 382 больных, не подвергавшихся биопсии, только у 48 (17%) установленный диагноз был этиологическим. Причины столь низкой диагностической эффективности многочисленны, но очевидно, что диагностика неопухолевых ЛАП подлежит улучшению. Поэтому нами проведено исследование, посвященное обобщению и систематизации данных по диагностике неопухолевых ЛАП, а

также разработке алгоритмов диагностики в виде **рекомендаций**.

Разработка алгоритмов дифференциального диагноза ЛАП, установление правильного этиологического диагноза неопухолевых ЛАП имеет большое значение, т.к. 1) клиническая и морфологическая картина многих неопухолевых заболеваний может иметь черты опухолевого процесса, а верный диагноз зачастую позволяет избежать ошибочной терапии, 2) многие заболевания, особенно специфические инфекции, требуют специализированного медикаментозного лечения, которое при неправильном диагнозе может быть не назначено вовремя.⁴⁻⁶

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности диагностики неопухолевых ЛАП; разработка рекомендаций по обследованию и ведению больных с неопухолевыми ЛАП в онкогематологической практике.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Истории болезни и амбулаторные карты 880 больных ЛАП неопухолевого генеза, обследовавшихся в ГНЦ РАМН с 1998 по 2007 г. В исследование вошли три выборки: 1) пациенты, которым с диагностической целью была проведена биопсия периферических лимфоузлов (457 человек); 2) па-

циенты, которым диагноз был установлен без биопсии (382 человека); 3) пациенты с нелимфоидными объемными образованиями (41 человек). В исследование включали пациентов с биопсией только периферических лимфоузлов — околоушных, шейных, надключичных, подмышечных и паховых. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводились в лаборатории патологической анатомии (заведующий — профессор, член-корреспондент РАМН Г.А. Франк).

В анализ включено 457 пациентов с неопухоловой ЛАП, которым была выполнена биопсия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По нашим данным, из 457 больных с неопухоловыми ЛАП, у которых было выполнено гистологическое исследование лимфоузлов, комплексная клиническая и гистологическая оценка позволила установить диагноз в 197 (43%) случаях. Анализ этиологической структуры ЛАП у пациентов с доказанными диагнозами показал, что биопсия имела решающее значение в постановке диагноза только в 82 (42%) из 197 случаев. Это пациенты с туберкулезом ($n = 32$), саркоидозом ($n = 19$), с отложениями чужеродных материалов в лимфоузлах — силикон, липиды, меланин ($n = 3$). Биопсия лимфоузлов с целью исключить лимфому выполнена у 21 больного с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом, а также у 12 больных с разными кожными заболеваниями. В остальных 115 (58%) случаях диагноз был установлен по комплексу клинико-лабораторных данных. Среди них 35 (17,8%) пациентов имели доказанную вирусную инфекцию, в большинстве случаев вызванную вирусом Эпштейна—Барр (EBV), у 2 больных выявлен СПИД. Доказанные бактериальные инфекции имели 75 (38%) пациентов: у 32 — перенесенная бактериальная инфекция в анамнезе, у 20 — болезнь кошачьих царапин (фелиноз), у 4 — сифилис, у 19 — токсоплазмоз. В 260 (57%) из 457 случаев нозологический диагноз не был установлен. В этих случаях изменения в лимфоузлах трактовались как реактивный лимфаденит или неспецифическая реактивная гиперплазия. Надо отметить, что к гематологу преимущественно обращаются больные, у которых локальные признаки воспаления не выражены (возможно, в результате проведенной антибактериальной терапии) и ЛАП приобретает затяжной характер. По-видимому, этим объясняется преобладание в нашей выборке больных с затяжным течением ЛАП, обусловленным перенесенной инфекцией. Основную сложность в диагностике представляют больные с этиологически неясной ЛАП и клиническими проявлениями персистирующей инфекции (10%). Мы их включили в группу атипичных лимфопролиферативных синдромов.

Постбиопсийная диагностика неопухоловых лимфаденопатий

В случае если в результате проведенной биопсии диагноз остается неясным (прежде всего, это актуально, когда морфологическое исследование не выявило наличия опухоли), необходимо продолжать диагностический поиск. Проанализировав морфологические изменения у больных с установленными и неустановленными диагнозами (457 человек), на основании ведущего гистологического признака нами выделены 8 дифференциально-диагностических групп, которые могут служить отправной точкой для диагностики в сложных случаях. Как показывают наши данные, установить этиологический диагноз в результате гистологического исследования удается нечасто, поскольку морфологические проявления многих процессов сходны. Так, имея сходную картину, гранулематозное воспаление может быть вызвано множеством причин, поэтому логично объединить в группы процессы, обладающие сходной морфологической картиной.

Частота установления нозологического диагноза в зависимости от гистологического варианта представлена в табл. 1.

Выделенные группы не оригинальны и частично соответствуют подразделению, которого придерживаются гистологи.⁷⁻⁹ Сформированные нами группы носят патогенетический характер, приближены к клинике, и каждая из них требует определенных дополнительных исследований для установления нозологического диагноза. Таким образом, сужается диагностический поиск.

Фолликулярная гиперплазия обнаружена у 191 (41%) пациента в лимфоузлах, она отражает преимущественно В-клеточный иммунный ответ. Она выявляется чаще всего, наименее специфична и обусловлена разными инфекциями и аутоиммунными болезнями. У многих больных ЛАП нет никаких других специфических изменений, поэтому эта группа чрезвычайно важна. Наиболее частыми причинами фолликулярной гиперплазии были токсоплазмоз, СПИД, сифилис, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Кастлмана плазмноклеточный вариант, другие бактериальные и вирусные инфекции.

Паракортикальная гиперплазия возникает в результате пролиферации клеток в паракортикальной зоне и часто вызывается вирусами, обуславливающими преимущественно Т-клеточный иммунный ответ. Как доминирующий гистологический признак паракортикальная гиперплазия выявлена в лимфоузлах у 35 (7,6%) больных. Этот признак специфичен для вирусных инфекций, а также изменений, сопутствующих разнообразным кожным процессам (дерматопатический лимфаденит). Паракортикальную гиперплазию чаще всего вызывают инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная (CMV) и другие вирусные инфекции, поствакцинальная реакция.

Таблица 1. Частота установления нозологического диагноза в зависимости от гистологического варианта

Гистологический вариант	Число больных (%)	Установленный диагноз, %	Наиболее частые причины
Фолликулярная гиперплазия	191 (41,0)	54	Бактериальные и вирусные инфекции, аутоиммунные болезни, СПИД, токсоплазмоз, сифилис
Паракортикальная гиперплазия	35 (7,6)	79	Вирусные инфекции, EBV, цитомегаловирус
Гранулематозный лимфаденит	95 (20,7)	65	Туберкулез, саркоидоз, токсоплазмоз, специфические гранулемы
Гнойно-некротический и гнойный лимфаденит	35 (7,6)	86	Фелиноз, бактериальные, грибковые инфекции
Синусный гистиоцитоз как ведущий признак	40 (8,7)	50	Опухоль
Некроз узла как ведущий признак	22 (4,8)	54	Опухоль, фелиноз
Атрофические изменения	27 (5,9)	—	Диагностический поиск не требуется
Дерматопатические изменения	12 (2,6)	—	Диагностический поиск не требуется

Гранулематозный лимфаденит является следствием продуктивного воспаления, которое вызывается микобактериальными и, по данным литературы, грибковыми инфекциями, а также неинфекционными причинами. Диагностическое значение имеет только гранулематозный лимфаденит как доминирующий признак, выявленный в 95 (20,7%) случаях. Мелкие эпителиоидно-клеточные гранулемы и единичные скопления эпителиоидных гистиоцитов не имеют дифференциально-диагностического значения и отражают давность процесса. Гранулематозный лимфаденит обусловлен туберкулезом, саркоидозом и токсоплазмозом, лимфаденитами, вызванными атипичными микобактериями (*Mycobacterium scrofulaceum* и *kansasii*) и грибковыми инфекциями.

Гнойно-некротический гранулематозный лимфаденит и гнойный лимфаденит выявлены в 35 (7,6%) случаях и отражают гнойное воспаление, вызываемые преимущественно бактериальными агентами, хотя встречаются и при грибковых инфекциях. Наиболее частая причина гранулематозного гнойно-некротического лимфаденита вне связи с инфекцией в регионарной зоне — фелиноз.

Синусный гистиоцитоз (40 пациентов, 8,7%) — один из самых частых признаков в лимфоузлах, удаленных по поводу разных причин. Однако у 50% больных эта картина предшествовала выявлению опухоли. Обнаружение выраженного синусного гистиоцитоза требует дополнительных биопсий и поиска опухоли.

Некроз узла как ведущий признак (22 пациента, 4,8%) выделен в отдельную группу также в связи с тем, что часто предшествует развитию опухоли. При гранулематозных и гнойно-некротических лимфаденитах некроз носит казеозный или гнойный характер соответственно, окружен гранулемами или грануляционной тканью. Речь идет о коагуляционном «сухом» некрозе узла.

Атрофические изменения обнаруживаются в мелких лимфоузлах, удаленных в связи с онкологическим поиском преимущественно у пожилых людей, а также у лиц, перенесших химиотерапию, лучевую терапию, получавших преднизолон. Выявление атрофических изменений не предполагает дополнительных диагностических исследований. Их следует трактовать как финальный диагноз, если нет других оснований, требующих продолжения дифференциально-диагностического поиска. В связи с этим атрофия лимфоузла как ведущий признак должна выноситься в гистологическое заключение.

Дерматопатический лимфаденит имеет характерную морфологическую картину и сопутствует кожным заболеваниям.

Как показывают данные табл. 1, выделенные гистологические группы на самом деле имеют дифференциально-диагностическое значение для постановки нозологического диагноза. Именно они являются основой алгоритма постбиопсийной диагностики неопухолевых ЛАП.

Проведенное исследование позволило выявить несколько частых диагностических проблем. Самая важная из них — игнорирование характера поражения лимфоузла при реактивной гиперплазии. Тот факт, что нозологический диагноз после биопсии лимфоузла устанавливается всего в 43% случаев, свидетельствует об актуальности проблемы. Восемь характерных вариантов поражения лимфоузла могут служить отправной точкой диагностики. Указание гистологом этих вариантов ориентирует клинициста на определенные диагностические исследования. Краткие заключения о том, что в лимфоузле выявлена картина вторичных (неспецифических, реактивных) изменений, полностью лишает клинициста важного диагностического инструмента.

Во многих случаях причиной диагностических ошибок стало недостаточное обследование больных перед биопсией. ВИЧ-инфекция всегда должна быть исключена до биопсии. Биопсия лимфоузла при инфекционном мононуклеозе и при других острых вирусных инфекциях нецелесообразна, т.к. может привести к ошибочной диагностике опухоли. Наше исследование показывает, что СПИД, инфекционный мононуклеоз, фелиноз, токсоплазмоз, сифилис необходимо исключить серологическими методами до биопсии. Перечисленные инфекции, а также вирусные гепатиты нередко вызывают мононуклеозоподобный синдром.¹⁰ Поэтому важны целенаправленный поиск атипичных мононуклеаров в мазке периферической крови и определение Т-клеточной кло-нальности.

Нередкой проблемой является неверный выбор лимфоузла. Биопсии подлежат наиболее измененные лимфоузлы, а не наиболее удобные для хирургического удаления. Мы обладаем данными у 40 больных (они не включены в общее число пациентов), у которых реактивные изменения предшествовали выявлению лимфатических опухолей. У 19 больных оказалась лимфома Ходжкина, у 21 — неходжкинские лимфомы.

Нецелесообразно биопсировать паховые лимфоузлы при наличии увеличенных надключичных, шейных или подмышечных.

Приходится сталкиваться со случаями (12 больных) назначения химиотерапии по поводу предполагаемой лимфомы, тогда как на самом деле изменения в лимфоузле носят реактивный характер. Эти ошибки нередко связаны с плохим качеством гистологических препаратов и невозможностью выполнения иммуногистохимического исследования.

Наконец, объективная трудность состоит в существовании истинных сложных случаев, которые мы выделили в группе атипичных лимфопролиферативных синдромов.

ПАЦИЕНТЫ С НЕОПУХОЛЕВЫМИ ЛИМФАДЕНОПАТИЯМИ, У КОТОРЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ УСТАНОВЛЕН БЕЗ БИОПСИИ

Выборка больных, у которых гистологическое исследование лимфоузлов не проводилось, включала 382 пациента, 248 (65%) из них имели локальную ЛАП, а 134 (35%) — генерализованную. Соотношение пациентов с локальной и генерализованной ЛАП 1,8:1; 75% больных в обеих группах были в возрасте от 20 до 45 лет, соотношение мужчин и женщин составило 1:2.

Автором данной статьи¹ было показано, что спектры этиологической структуры при локальной и генерализованной ЛАП радикально отличаются. Если при локальной ЛАП соотношение опухоль/неопухоль составляет 1:1 (48 и 52% соответственно), то при генерализованной ЛАП 90% больных имели опухоль и только 10% — неопухолевую ЛАП.

Клинические особенности у пациентов с локальной лимфаденопатией

Помимо пациентов с увеличением одного или нескольких лимфоузлов в одной зоне в эту группу вошли больные с увеличением лимфоузлов в нескольких зонах при наличии воспалительного процесса в области, для которой эти лимфоузлы являются регионарными (регионарная ЛАП). Распределение локализаций лимфоузлов представлено в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, в группе больных с локальными ЛАП ведущей локализацией является область шеи и головы (72%), причем 20% пациентов имели сочетанное вовлечение нескольких групп лимфоузлов головы и шеи (регионарная ЛАП).

У больных с локальной ЛАП в области головы и шеи диагноз удалось установить в 67% (117 больных) случаев (табл. 3).

В этой выборке особого внимания заслуживает группа больных с затяжной ЛАП головы и шеи. Мы считали ЛАП затяжной, если увеличение лимфоузлов сохранялось в течение 2 мес. Такой срок предлагается нами, исходя из анализа этиологических причин ЛАП в зависимости от давности. У пациентов с давностью ЛАП менее 2 мес. преобладают острые инфекционные заболевания, чаще вирусного генеза.

Затяжная ЛАП (более 2 мес.) в области головы и шеи была констатирована у 42 больных. У большинства этих пациентов речь шла о рецидивирующих заболеваниях полости рта и носоглотки, нередко провоцируемых острыми респираторными вирусными инфекциями. Хронические, многократно рецидивирующие воспалительные процессы верхних дыхательных путей, такие как тонзиллит, фарингит, хронические воспалительные процессы в полости рта и, по-видимому, аллергические заболевания могут приводить к стойкому увеличению лимфоузлов. Как правило, размер таких лимфоузлов не превышает 1,0–1,5 см, их увеличение обусловлено не столько воспалительной инфильтрацией, сколько склерозированием после многочисленных эпизодов воспаления. 25 больных отнесено к близкой к этой категории группе «последствия перенесенной инфекции» или **остаточной ЛАП** после перенесенной инфекции. Такую ситуацию мы констатировали при наличии в анамнезе выраженного инфекционно-воспалительного процесса, сопровождавшегося острым лимфаденитом. Инфекция была купирована, но в течение длительного времени сохранялись увеличенные лимфоузлы, что, возможно, связано

со склерозированием. Отличие хронического лимфаденита от «последствий перенесенной инфекции» состоит в том, что у больных во втором случае нет хронического воспалительного процесса в регионарной зоне.

Наконец, у 17 пациентов мы сочли **ЛАП незначимой**. К этой группе отнесены больные с локальной ЛАП, у которых размер лимфоузлов не превышал 1 см и не было никаких указаний на очаг инфекции в регионарной зоне. Незначимая ЛАП, по-видимому, также связана с инфекциями в регионарной зоне, но развивается по особому механизму и обусловлена персистенцией инфекции, которая не вызывает локальных клинических проявлений, но стимулирует иммунный ответ, выражающийся в увеличении регионарных лимфоузлов.

16 больных с увеличенными лимфоузлами в области головы и шеи отказались от обследования. Диагноз у них не установлен.

Локальное увеличение надключичных лимфоузлов у 3 больных было обусловлено туберкулезом в 2 случаях, фелинозом — в одном. Увеличение подмышечных лимфоузлов было выявлено у 35 (14%) больных. Из них у 5 имелись инфекции мягких тканей руки, у 4 — мастит, у 3 — мастопатия, у 6 — дерматит, у 8 — фелиноз. У 9 больных ЛАП расценена как незначимая.

Из 30 (12%) пациентов с увеличением паховых лимфоузлов у 16 были выявлены урогенитальные инфекции, включая герпес, трихомониаз, хламидиоз. У 2 пациенток имелись воспалительные процессы в малом тазу, 1 — страдала лимфостозом с увеличением паховых лимфоузлов, 1 пациент имел паховую лимфогранулему. У 10 пациентов диагностирована остаточная ЛАП после перенесенной урогенитальной инфекции.

Специфические инфекции (EBV-инфекция, CMV-инфекция, фелиноз, токсоплазмоз, туберкулез) выявлены у 22% от общего числа больных с локальными ЛАП. Диагноз туберкулезного лимфаденита у 6 больных установлен без биопсии локально пораженных периферических лимфоузлов по анамнестическим, рентгенологическим данным грудной клетки, а также по выявлению антител к микобактериям, указывающим на рецидив заболевания.

Клинические особенности у больных с генерализованной лимфаденопатией

Генерализованная ЛАП была констатирована у 134 (35%) больных. Этим пациентов подразделили на две группы по давности процесса с непродолжительной (< 2 мес.) и затяжной (> 2 мес.) генерализованной ЛАП. Границу между непродолжительной и затяжной ЛАП установили опытным путем в настоящем исследовании на основании того, что спектр этиологических причин ЛАП в зависимости от срока различался.

Непродолжительная генерализованная лимфаденопатия

В эту группу включен 51 больной. Средний возраст больных составил 19 лет (от 15 до 34 лет), 40 пациентов (77%) были в возрасте от 15 до 22 лет.

У 18 больных клиническая картина соответствовала типичному мононуклеозоподобному синдрому: ЛАП, лимфоцитоз в периферической крови с появлением атипичных мононуклеаров, лихорадка, фарингит, увеличение селезенки. У 17 из 18 больных по серологическим данным была доказана EBV-инфекция (антитела к раннему антигену и антитела класса IgM к капсидному антигену при отсутствии антител к ядерному антигену). ЛАП в этой группе сохранялась до 2 мес. По истечении этого срока у некоторых пациентов лимфоузлы могли

Таблица 2. Распределение по локализации лимфоузлов у пациентов с локальной лимфаденопатией

Локализация лимфоузлов	Число пациентов	
	абс.	%
Только шейные (передняя и задняя группы)	76	30,5
Только подчелюстные	40	16,0
Только околоушные	12	4,8
Шейные и подключичные	38	15,5
Регионарная ЛАП: шейные ± подчелюстные ± околоушные ± надключичные	13	5,3
Надключичные	3	1,2
Подмышечные	35	14,0
Паховые	30	12,0
Локтевой	1	0,4
Всего...	248	100,0

Таблица 3. Этиологическая структура заболеваний у пациентов с увеличением лимфоузлов в области головы и шеи

Диагноз	Число пациентов	
	абс.	%
Тонзиллит, фарингит	33	19,0
Стоматологическая патология	19	10,8
Мононуклеозоподобный синдром	28	16,0
Острая вирусная инфекция/краснуха	6	3,4
Фелиноз	7	4,0
Токсоплазмоз	7	4,0
Гайморит, отит, мастоидит, абсцесс шеи	10	5,7
Туберкулез	4	2,3
Незначимая ЛАП	17	9,7
Остаточная ЛАП после перенесенной инфекции	25	14
Паротит, синдром Шегрена	3	1,7
Не установлен	16	9,0
Всего...	175	100,0

пальпироваться, но наблюдалось значительное сокращение их размеров.

У 19 больных были диагностированы другие вирусные инфекции (у 13 — острая герпетическая инфекция, у 4 — гепатит С, у 2 — опоясывающий лишай). Кроме того, в этой группе было 4 случая фелиноза, 3 — токсоплазмоза и 2 — вторичного сифилиса. У всех этих больных диагноз был подтвержден серологическими исследованиями.

У 5 больных, направленных на консультацию в ГНЦ РАМН по поводу увеличенных лимфоузлов, диагноз установлен не был. Продолжительность ЛАП у этих 5 пациентов — не менее 1 мес., увеличение лимфоузлов было случайной находкой, размер лимфоузлов не превышал 1 см.

Суммарные данные представлены в табл. 4.

Таблица 4. Этиологическая структура у пациентов с генерализованной лимфаденопатией с продолжительностью менее 2 мес.

Диагноз	Число пациентов	
	абс.	%
Острая вирусная инфекция	19	37
Инфекционный мононуклеоз	18	35
Токсоплазмоз	3	6
Фелиноз	4	8
Сифилис вторичный	2	4
Диагноз не установлен	5	10
Всего...	51	100

Как видно из табл. 4, непродолжительная генерализованная ЛАП в 90% случаев вызвана инфекционными заболеваниями.

Затяжная генерализованная лимфаденопатия

Затяжная генерализованная ЛАП была констатирована у 83 больных. Средний возраст 29 (от 14 до 78) лет. Продолжительность ЛАП в этой группе колебалась от 3 мес. до 13 лет. Данные о пациентах представлены в табл. 5.

Таблица 5. Этиологическая структура случаев затяжной генерализованной лимфаденопатии

Диагноз	Число пациентов	
	абс.	%
Генерализованная ЛАП, диагноз не установлен	26	31,3
Состояние после перенесенной инфекции	10	12,0
Инфекция на фоне конституциональной ЛАП	7	8,4
ЛАП на фоне кожных высыпаний	10	12,0
Смешанная инфекция	7	8,4
ЛАП на фоне аутоиммунных заболеваний	5	6,0
ЛАП на фоне гепатита С, В + С (n = 1)	4	5,0
Туберкулез	3	3,6
Хламидиоз	2	2,4
Сифилис вторичный	2	2,4
Токсоплазмоз	2	2,4
СМV-инфекция	2	2,4
ВИЧ-инфекция	1	1,2
Фелиноз	2	2,4
Всего...	83	100,0

Самую большую группу в этой категории составляют 26 (31,3%) больных, у которых при первичном обследовании диагноз установить не удалось. Все они имели микролиаденопатию. Устанавливая длительность ЛАП, следует ориентироваться на анамнез пациента. По-видимому, в части случаев могла иметь место переоценка больными давности ЛАП, особенно в случаях, когда она была быстро купирована на фоне

антибактериальной терапии. Например, у 5 пациентов ЛАП была выявлена случайно при обследовании по поводу железодефицитной анемии и ей не было найдено никаких объяснений. Размер лимфоузлов в доступных пальпации областях у этих больных не превышал 1 см, а чаще они были не более 0,5 см.

У 13 (15,6%) пациентов были диагностированы специфические инфекции: у 3 — туберкулез, у 2 — хламидиоз, у 2 — вторичный сифилис, у 2 — токсоплазмоз, у 2 — фелиноз, у 1 — СМV-инфекция и у 1 — ВИЧ-инфекция.

Таким образом, суммарно в группе больных с генерализованной ЛАП, не подвергавшихся биопсии, диагноз не был установлен в 23% случаев (31 из 134 пациентов). Специфические инфекции отмечены у 63 (47%) больных. В группе больных с генерализованной ЛАП у 5 пациентов (4%) в среднем через 5 мес. (от 3 до 12 мес.) после выжидательного срока выявлена лимфоидная опухоль по данным гистологического исследования лимфоузла (у 4 больных старше 45 лет диагностирована фолликулярная лимфома, у 1 больной 22 лет — анаплазированная Т-клеточная лимфома). Надо отметить, что в подавляющем большинстве лимфатические опухоли исходно носят генерализованный характер. В связи с этим выжидательная тактика должна быть целенаправленной. Иными словами, выжидая, необходимо искать косвенные признаки опухоли: повышение активности лактатдегидрогеназы, увеличение СОЭ, размеров лимфоузлов.

Причины невыполнения биопсии

Причины невыполнения биопсии в настоящем исследовании следующие:

- нозологический диагноз был установлен без биопсии (147 пациентов, 38,5%);
- имелась четкая ассоциация с инфекцией, хотя возбудитель установлен не был (169 пациентов, 44%);
- вероятность опухолевого процесса была крайне мала — констатирована незначимая ЛАП (40 пациентов, 10,5%);
- отказ больного от обследования (16 пациентов, 4%);
- отказ больного от биопсии (10 пациентов, 2,5%).

НЕЛИМФОИДНЫЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ В ШЕЙНОЙ И ПОДМЫШЕЧНОЙ ОБЛАСТЯХ

В нашей выборке у 41 (4,6%) из 880 пациентов были констатированы нелимфоидные объемные образования в шейной и подмышечной областях.

Наиболее частой причиной объемных образований в области шеи кроме увеличенных лимфоузлов были боковые кисты шеи. Мы располагаем наблюдением за 25 больными с различными кистозными образованиями в области шеи. Среди них 10 мужчин и 15 женщин, средний возраст 29 лет (от 16 до 71 года). Из 25 больных у 21 имелись боковые брахиогенные кисты шеи. Из оставшихся 4 пациентов у 1 больной была срединная киста шеи, у 1 — киста в надключичной области, окруженная лимфоузлами (по данным УЗИ), у 1 — киста в области шеи образовалась на месте межмышечной гематомы, возникшей после неудачного удаления зуба. Наконец, у 1 пациента были обнаружены казуистически редкие кисты в области затылочных бугров. Кистозный характер образований в этих местах, где нередко имеется избыток жировой ткани, неверно принимаемый за лимфоузлы, был доказан по данным УЗИ.

У пациентов с боковыми брахиогенными кистами локализация была типичная — внутренняя поверхность кивательной мышцы, верхняя треть, с переходом в подчелюстную область. У 23 из 25 больных направительный диагноз был ошибоч-

ным (лимфаденит, подозрение на опухоль). Это связано, на наш взгляд, с двумя причинами. Первая причина состоит в нередком сочетании первично выявленной кисты с другими воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой зоны. У 8 больных была диагностирована нагноившаяся киста, причем у всех именно нагноение кисты привело к ее первичному выявлению.

Вторая причина состоит в том, что кисты нередко дебутируют не как солитарные образования. У 9 из 25 больных вокруг кисты были выявлены увеличенные лимфоузлы по данным УЗИ. Поэтому несолитарный характер объемного образования типичной локализации не исключает кисты. Увеличенные лимфоузлы могут выявляться с одноименной или противоположной стороны.

Таким образом, несолитарность объемного образования и наличие одновременно других воспалительных заболеваний в регионарной зоне приводят к нередкой ошибочной диагностике лимфаденита. Зачастую этим больным назначается с диагностической целью биопсия предполагаемого увеличенного лимфоузла. Биопсия была выполнена 7 из 25 больных. Мы считаем такую тактику неверной. Удаление кисты представляет собой отдельную операцию, существенно отличающуюся от биопсии лимфоузла.¹¹ Рецидивы, безусловно, возможны и при правильном проведении операции, однако вероятность рецидива при этом существенно ниже.

ДРУГИЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

У 7 пациентов за лимфоузлы были приняты различные заболевания слюнных желез. Из них было 5 случаев сиалоаденита и 2 — плеоморфной аденомы слюнной железы. Биопсия была выполнена у всех больных, что позволило установить правильный диагноз.

У 3 пациентов с направительным диагнозом «увеличение лимфоузлов в надключичной области» был диагностирован меганофиз (увеличение поперечного отростка VII шейного позвонка).

У 2 женщин за увеличенные лимфоузлы были приняты добавочные дольки молочной железы. У 2 пациенток 53 лет с направительным диагнозом «лимфаденит» выявлена извитость правой общей сонной артерии. В обоих случаях в правой надключичной области располагалось образование размером 2 × 3 см. Обращала на себя внимание пульсация этого образования, что заставило прибегнуть к УЗИ, при котором были выявлены расширение и извитость сонной артерии.

У одного больного биопсия надключичного образования показала картину невриномы. Наконец, у одного пациента с направительным диагнозом «лимфогранулематоз» на основании характерной клинической картины был диагностирован подвывих головки плечевого сустава.

Частота выявления нелимфоидных объемных образований в нашей выборке составила 4,6% от общего числа больных в данном исследовании. Эта цифра дает представление о частоте выявления нелимфоидных образований в гематологической практике. Из них чаще всего встречаются кистозные образования шейной области. В специализированных стационарах врожденные кисты и свищи лица и шеи обнаруживают у 2—2,3% больных, или в 5% всех новообразований лица и челюстей.^{11,12} Несмотря на однотипность клинических проявлений эмбриональных кист и свищей лица и шеи, относительно постоянную их локализацию и топографическую анатомию, ошибки в диагностике составляют от 20 до 63%.^{13,14} Сходные данные получены и нами. У 11 (68%) из 25 больных первоначально ошибочно был установлен диагноз «лимфаденит» или «лимфома».

Основное последствие неверной диагностики кисты состоит в том, что, планируя операцию, хирург готовится к биопсии лимфоузла, а не к удалению кисты. Лимфаденэктомия и кистэктомия — технически разные операции. Неверное проведение операции приводит к рецидивам кисты.

В диагностике боковой кисты шеи имеет значение типичная локализация (внутренняя поверхность кивательной мышцы, средняя треть с одной стороны), УЗИ, демонстрирующее жидкостный характер образования, и пункция. В практическом здравоохранении принципиальное значение имеет УЗИ. У направленных в ГНЦ пациентов перед биопсией УЗИ шейной области сделано не было.

В сложных случаях можно прибегнуть к пункции. Пункция сопряжена с риском, если образование имеет сосудистый характер. Нецелесообразно удалять все содержимое кисты, особенно при гнойном характере экссудата. Нагноение кисты является показанием к срочной хирургической операции. Если большая часть экссудата удалена, киста спадается, что существенно затрудняет хирургическую операцию. Интересно, что только у двух из наших больных посев содержимого кисты после пункции дал результат. У большинства пациентов выявить возбудителя не удалось.

Дифференциальный диагноз одностороннего объемного образования в области шеи типичной локализации требует обязательного УЗИ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ У БОЛЬНЫХ С ЛИМФАДЕНОПАТИЯМИ

Алгоритм добиопсийной диагностики при локальной и регионарной лимфаденопатии

Локальная ЛАП может быть констатирована только после всестороннего осмотра больного. Даже если, по мнению пациента, проблема носит локальный характер, необходимо обязательно осмотреть все группы лимфоузлов.

Диагностический процесс следует разделить на три этапа: **первичный осмотр, обследование и ревизия полученных данных.**

1 этап: первичный осмотр

Необходимо оценить клиническую картину, обращая внимание на следующее.

- Есть ли клиника острого инфекционного заболевания?**
- Оценить локальные признаки воспаления. Нет ли очага в зоне дренирования лимфоузла, в т.ч.:**
 - локальные инфекционные процессы — стоматогенные, ЛОР-патология, воспалительные изменения глаз (окулогландулярный синдром);
 - высыпания на коже;
 - опухоли;
 - укусы, царапины;
 - имплантат;
 - недавние операции.
- Необходимо убедиться, что локальное образование является лимфоузлом.** В шейной области за лимфоузлы часто принимаются боковые и срединные кисты шеи, заболевания слюнных желез, извитость и аневризмы сонных артерий, последствия перенесенного миозита или травматического повреждения грудноключично-сосцевидной мышцы в виде оссификации или склерозирования и уплотнения ее части, меганофиз VII шейного позвонка. В заднешейной области за лимфоузлы может быть принято уплотнение соединительной клетчатки в области затылочных бугров. В подмышечной области за лимфоузлы часто принимается добавочная долька молочной железы, гидраде-

нит и привычный вывих плечевого сустава. Добавочная доля молочной железы характеризуется наличием связи увеличения размеров и болезненности образования с менструальным циклом. Такие случаи диагностируются с помощью УЗИ.

4. **Оценить вероятность опухоли.** При веских подозрениях на опухоль необходима биопсия.
5. **Оценить другие клинические признаки** (см. табл. 1). Если после осмотра диагноз предположителен, могут потребоваться специфические исследования. Необходимо помнить, что у одного больного может быть сочетание двух заболеваний. Кроме того, у многих пациентов с опухолями поводом для обращения к врачу является именно инфекционное заболевание. В табл. 6 приводятся основные клинические признаки заболеваний, сопровождающихся ЛАП.

II этап: обследование

План обследования больных зависит от предположений, возникших после осмотра. Ряд общеклинических методов обследования должен быть назначен всем пациентам. Эти исследования отнесены в группу **облигатных** методов. Если на этапе первичного осмотра либо при анализе результатов облигатных методов возникает диагностическая гипотеза, необходимо назначать дополнительные, **факультативные** методы обследования (табл. 7).

III этап: ревизия данных

На этом этапе необходимо провести анализ анамнестических и эпидемиологических данных, оценить значимость лимфаденопатии, решить вопрос о проведении биопсии и/или динамического наблюдения.

Основные эпидемиологические данные, способные подсказать направление диагностического поиска, перечислены в табл. 8.

Алгоритм добиопсийной диагностики при генерализованной лимфаденопатии

Генерализованной ЛАП называется увеличение лимфоузлов в двух и более непересекающихся зонах. Генерализованная ЛАП у взрослых является предметом детального исследования. Воздержаться от развернутого обследования допу-

Таблица 6. Значение клинических признаков при лимфаденопатии

Признак	Заболевания
Увеличение селезенки	Инфекционный мононуклеоз, лимфатические опухоли, острые и хронические лейкозы, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, хронический гепатит с системными проявлениями
Кожные проявления	Инфекционный мононуклеоз, CMV-инфекция, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз, лимфатические опухоли, сывороточная болезнь, риккетсиозы, боррелиоз, чума, туляремия и другие инфекции, ВИЧ-инфекция, сифилис, лейшманиоз
Увеит, хориоретинит, конъюнктивит	Саркоидоз, токсоплазмоз, фелиноз, туляремия, герпесвирусные инфекции, сифилис
Поражение легких и плевры	Саркоидоз, туберкулез, рак легкого, системная красная волчанка, герпесвирусные инфекции, лимфатические опухоли, острые и хронические лейкозы
Суставной синдром	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз, сывороточная болезнь, хронический вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, бруцеллез, иерсиниоз
Лихорадка, резистентная к антибиотикам	Инфекционный мононуклеоз, лимфатические опухоли, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сепсис (включая бактериальный эндокардит), ВИЧ-инфекция, туберкулез, лейшманиоз

Таблица 7. Методы обследования больных с лимфаденопатией

Облигатные
Общий анализ крови, общий анализ мочи ВИЧ, сифилис, гепатиты Рентген или КТ грудной клетки УЗИ органов брюшной полости
Факультативные
Исследования на герпесвирусы: CMV, EBV, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов и др. Серологическая диагностика токсоплазмоза, фелиноза, бруцеллеза, риккетсиоза, боррелиоза и других инфекционных заболеваний Биохимия крови (белки, ферменты, билирубин, холестерин, ревматоидные пробы) Проба Манту, количественный иммуноферментный анализ на противотуберкулезные антитела Специфическая диагностика системной красной волчанки и ревматоидного артрита Биопсия лимфоузла и/или экстранодального очага поражения с гистологическим, цитологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим исследованиями УЗИ лимфоузлов с доплерографией Направление на консультацию к специалисту

Таблица 8. Эпидемиологические данные, важные в диагностике лимфаденопатий

Причина	Заболевания
Контакт с кошкой	Фелиноз, токсоплазмоз
Употребление мяса, подвергнутого недостаточной термической обработке	Токсоплазмоз, бруцеллез
Контакт с больным туберкулезом, перенесенный туберкулез	Туберкулез
Употребление молока, сыра	Бруцеллез
Гемотрансфузии, трансплантация в анамнезе, гемофилия	CMV-инфекция, ВИЧ-инфекция, гепатиты
Беспорядочные половые связи, гомосексуализм	ВИЧ-инфекция, сифилис, герпесвирусная инфекция, CMV-инфекция, гепатит В
Наркомания	ВИЧ-инфекция, сепсис и эндокардит, гепатит В
Эпилепсия	ЛАП на фоне длительного приема фенитоина, карбамазепина
Профессиональные вредности	
Ювелирное дело	Саркоидоз
Работа в мясомолочной промышленности, ветеринария	Бруцеллез, токсоплазмоз
Охота, лесное дело, выделка шкур, работа с грызунами	Туляремия
Рыбная ловля, работа на скотобойнях	Эризипеллоид
Садовое дело, торговля цветами	Споротрихоз
Укус клеща	Клещевые риккетсиозы, болезнь Лайма (боррелиоз), туляремия
Работа с минералами, почвой	Нокардиоз
Купание в водоемах тропических стран, бассейнах	Атипичные микобактериозы (гранулема купальщиков)

стимо в случаях явной инфекционной природы заболевания (ОРЗ, краснуха). В диагностике этого синдрома большое значение имеют другие клинические признаки и данные обследования.

Поиск диагноза на I этапе у больных с локальной и генерализованной ЛАП различен. II (обследование) и III этапы (ревизия данных) одинаковы.

При генерализованной ЛАП необходимо оценить клиническую картину, обращая внимание на признаки, способные выявить наиболее частые причины генерализованной лимфаденопатии.

Остаточная, незначимая, конституциональная лимфаденопатия

Остаточную ЛАП констатируют, если в анамнезе имеется четкий эпизод инфекции. Она может быть как локальной,

так и генерализованной, бывает обусловлена медленным угасанием иммунного ответа, персистенцией возбудителя, склерозированием лимфоузла.

Незначимая ЛАП в отличие от остаточной констатируется только после обследования. Она связана с инфекцией, но в отличие от остаточной, в анамнезе нет документированного эпизода инфекции. Речь идет об увеличении подчелюстных и паховых лимфоузлов, которое связано с близостью к «входным воротам» инфекций, как правило протекающих субклинически. Пациенты с незначимой ЛАП подлежат наблюдению.

Конституциональная ЛАП. Встречается у детей. У взрослых это казуистическая редкость, наблюдается преимущественно у худых лиц и характеризуется значительной давностью ЛАП («сколько помню, всегда были увеличены лимфоузлы»).

Синдромы, важные в дифференциальном диагнозе лимфаденопатий

Характерные клинические синдромы могут помочь клиницисту установить причину ЛАП.

Мононуклеозоподобный синдром. Мононуклеозоподобный синдром характеризуется ЛАП, утомляемостью, слабостью, лихорадкой и появлением атипичных мононуклеаров в периферической крови. Классическим возбудителем инфекционного мононуклеоза является EBV. Однако этот синдром может быть вызван CMV, ВИЧ, токсоплазмой, а также вирусами гепатитов В и С.

Первичный очаг и регионарный лимфаденит. Синдром характеризуется наличием кожного очага и регионарным увеличением лимфоузлов. В этот синдром попадает большинство случаев локальных ЛАП, поскольку первичным очагом может быть любая локальная инфекция. Особую группу составляют риккетсиозы, передаваемые с укусами клещей семейства иксодовых. Все риккетсиозы имеют сходную клинику. Инкубационный период составляет чаще всего от 2 до 7 дней, клиническая картина характеризуется лихорадкой и розеолезно-папулезной сыпью, продолжительность заболевания — не более 2 нед. Во многих случаях наблюдается регионарный лимфаденит. В диагностике этих заболеваний имеет значение географический регион. При риккетсиозах комплекс первичного очага (первичный аффект), регионарного лимфаденита и (иногда) лимфангиита носит название первичного комплекса. Под первичным комплексом понимается локальный специфический дерматит в месте присасывания клеща — участок инфильтрации с гиперемией 5–30 мм, часто эволюционирующий в язву.

Бубоны. Под бубонами понимают значительное увеличение лимфоузлов, которое сопровождается их нагноением и распадом. Классическая причина — чума. К этой же категории относятся туляремия, содоку (болезнь укуса крысы), фелиноз. В зарубежной литературе для обозначения бубонных поражений используется термин ульцерогландулярный синдром.

Окулогландулярный синдром (офтальмогландулярный синдром). Определяется как конъюнктивит и увеличение переднеушных лимфоузлов. Чаще всего он обусловлен вирусным кератоконъюнктивитом. Этот синдром может быть манифестацией фелиноза, когда внедрение возбудителя происходит через конъюнктиву, или туляремией. В литературе окулогландулярный синдром нередко называется синдромом Парино. Синдром Парино относится ко всем случаям конъюнктивита и увеличения переднеушных лимфоузлов, включая бартоinelлез, грибковые заболевания, в частности параконцидиоидоз.

Язва половых органов + паховый лимфаденит. Этот синдром может быть обусловлен следующими заболеваниями:

- генитальный герпес;
- сифилис;
- мягкий шанкр;
- венерическая лимфогранулема;
- травмированные остроконечные кондиломы.

Персистирующая генерализованная ЛАП. Увеличение лимфоузлов как минимум в двух областях, кроме паховой, сохраняющееся в течение 3 мес., определяется как персистирующая генерализованная ЛАП — одно из самых частых проявлений острой фазы ВИЧ-инфекции. Генерализованная ЛАП у больных СПИДом может быть вызвана не только ВИЧ, но и герпесвирусом 8-го типа, CMV-инфекцией, токсоплазмой, микобактериями, криптококками, трепонемами и, наконец, лимфомой.

Алгоритм постбиопсийной диагностики неопухолевых лимфаденопатий

Показания к биопсии

Основные показания к биопсии следующие:

- 1) высокая вероятность опухоли по клиническим данным;
- 2) необъяснимая ЛАП: после выполнения всех неинвазивных исследований диагноз не установлен;
- 3) диагноз установлен по результатам неинвазивных методов исследования, однако, несмотря на лечение, ЛАП персистирует.

Нельзя назвать размер лимфоузла, который обязательно подлежит биопсии. Тем не менее у взрослых размер лимфоузла более 3 см вне связи с инфекцией должен рассматриваться как потенциальное показание к биопсии.

Выбор лимфоузла для биопсии

Неверный выбор лимфоузла ведет к диагностическим ошибкам. Целесообразно придерживаться следующих правил:

- 1) для биопсии выбирают самый крупный, наиболее измененный и недавно увеличившийся лимфоузел;
- 2) физикальные характеристики лимфоузла имеют большее значение, чем локализация. При наличии нескольких конкурирующих лимфоузлов в разных зонах порядок выбора по информативности: надключичный — шейный — подмышечный — паховый;
- 3) как правило, не биопсируют ретромандибулярные и паховые лимфоузлы до 3 см в диаметре;
- 4) не следует биопсировать маленькие лимфоузлы, прилежащие к конгломерату. В таких случаях предпочтительнее парциальная резекция опухоли.

Организация процесса биопсии

Перед выполнением биопсии необходимо сформулировать наиболее ожидаемые результаты, поскольку от этого зависит, куда направить материал. Идеальным способом сохранения ткани лимфоузла для дальнейших исследований является глубокая заморозка ткани. Во многих случаях одного морфологического исследования недостаточно. Кроме него материалы, полученные при биопсии, могут быть исследованы:

- микробиологически (посевы на среды, культуру ткани и пр.);
- специфическими микробиологическими методами (например, при подозрении на туберкулезную этиологию процесса может быть проведена окраска мазков-отпечатков по Цилю—Нильсену);

- ПЦР на разнообразные инфекционные агенты (герпесвирусы, Bartonella, микобактерии, токсоплазмы и пр.).

Пункция лимфоузла

Может использоваться исключительно как ориентировочный метод диагностики в онкологической практике. Если вопрос касается первичной диагностики, следует выполнять биопсию. Обязательно проводить наряду с гистологическим также цитологическое исследование отпечатка биоптата.

Показания к пункции лимфоузла

Показания к пункции лимфоузла следующие:

- солитарное увеличение лимфоузла без образования конгломератов (метастатическое поражение лимфоузлов, как правило, не сопровождается образованием конгломератов) при отсутствии косвенных данных за лимфопролиферативный процесс;
- жидкостный характер образования по ультразвуковым данным.

Схематическое изображение постбиопсийного алгоритма представлено на рис. 1.

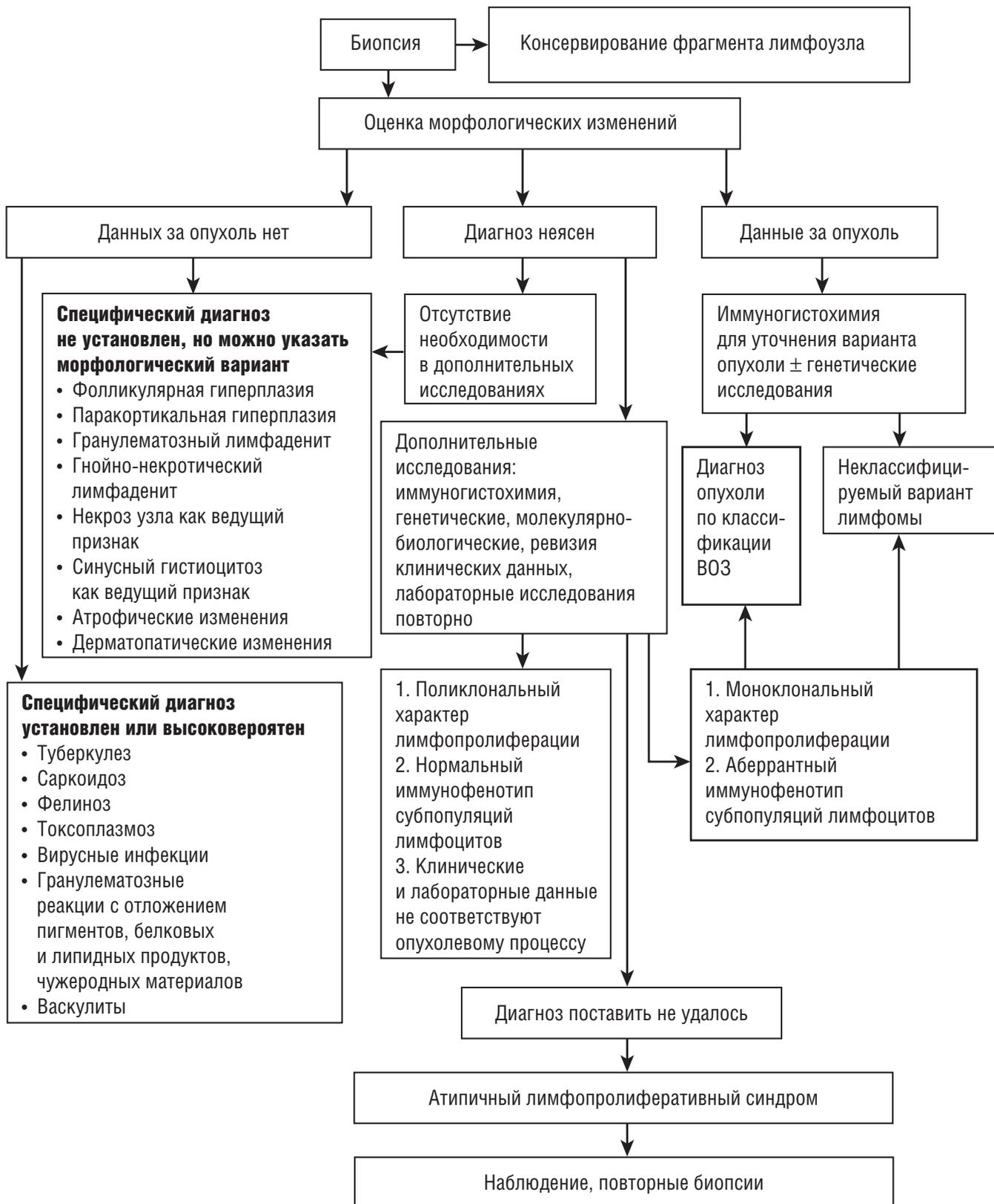


Рис. 1. Алгоритм послебиопсийной диагностики лимфаденопатий

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение лимфоузлов — симптом, вызывающий серьезные опасения и тревогу у большинства больных. Нам кажется уместным объяснять пациентам возможные причины ЛАП, ход диагностического поиска. Решение о временном отказе от биопсии обычно вызывает много вопросов. Необходимо объяснять пациентам, почему мы придерживаемся выжидательной тактики. Однако, воздерживаясь от биопсии, следует продолжать активное наблюдение, поскольку при многих вариантах лимфом лимфоузлы могут временно уменьшаться в размере.

Частота установления этиологического диагноза при неопухоловой ЛАП не может быть равна 100 %, поскольку это требует неоправданно обширных исследований при незначимой клинической ситуации. Учет характера изменений в лимфоузлах и указание в заключении доминирующего гистологического признака могут повысить диагностическую эффективность, поскольку биопсия не является конечным этапом диагностического поиска при неопухоловых ЛАП. Важный фактор, позволяющий повысить эффективность диагностики, — тщательность обследования больного перед биопсией. Это уменьшает число ненужных биопсий, а с другой стороны, способствует раннему выявлению опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л. Неопухоловые лимфаденопатии: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008: 320 с.
2. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях: Справочник поликлинического врача. М., 2005; Т. 3: 238 с.
3. Bazemore A., Smucker D. Lymphadenopathy and malignancy. *Am. Family Phys.* 2002; 66(11): 2103–10.
4. Ferrer R. Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Evaluation. *Am. Family Phys.* 1998; 58(6): 1313–20.
5. Habermann T.M., Steensma D.P. Diagnostic Considerations for Lymphadenopathy. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75: 723–32.
6. Ghirardelli M., Jemos V., Gobbi P. Diagnostic approach to lymph node enlargement. *Haematologica* 1999; 84: 242–7.
7. Frizzera G., Seo I.S. Histopathology of Non-Malignant Lymphadenopathies. In: Begin and malignant lymphadenopathies. G. Pangalis, A. Polliack (eds.). Harwood academic publishers, 1993: 338 p.
8. Joachim H., Ratech H. Joachim's lymph node pathology. Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 624 p.
9. Strauchen J.A. Diagnostic histopathology of the lymph node. New York: Oxford University Press, 1998: 415 p.
10. Pangalis G., Boussiatis V., Fessas P., Polliack A. Clinical approach to patient with lymphadenopathy In: Begin and malignant lymphadenopathies. G. Pangalis, A. Polliack (eds.). Harwood academic publishers, 1993: 338 p.
11. Кириллова И.А., Кравцова Г.Л., Кручинский Г.В. Врожденные кисты шеи. В кн.: Тератология человека: Руководство для врачей. Г.И. Люзик (ред.). М.: Медицина, 1991: 480 с.
12. Безруков В.М. Врожденные кисты и свищи околоушной области и шеи (Клинико-морфологическое и эмбриологическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1965: 15 с.
13. Епишева Л.Р. Врожденные кисты и свищи лица и шеи. Ташкент: Медицина, 1976: 267 с.
14. Робустова Т.Г. Хирургическая стоматология. М.: Медицина, 1996: 572–8.



Почечная недостаточность при множественной миеломе. Обзор литературы и собственные данные

В.В. Рыжко, Л.С. Бирюкова, Р.Б. Чавынчак, А.А. Клодзинский

РЕФЕРАТ

Multiple myeloma with renal failure: Review of literature and own data

*V.V. Ryzhko, L.S. Birukova, R.B. Chavynchak,
A.A. Kłodzinskiy*

SUMMARY

IRenal involvement in patients with multiple myeloma complicates their treatment and shortens their life span. Patients with multiple myeloma may have different type of renal involvement. The spectrum of renal lesions that is seen in patients with myeloma include «myeloma kidney», or cast nephropathy; AL-amyloidosis; monoclonal Ig deposition disease; and, less frequently, cryoglobulinemic glomerulonephritis and Fanconi syndrome.

Creatinine levels depend not only on renal function but also on the muscle mass. Therefore, creatinine levels in patients with multiple myeloma are not a good marker of renal function. The reversal of renal failure in multiple myeloma patients should be studied. At present, there is no specific treatment for myeloma kidney, and therapy is focused on controlling the tumor mass. There is substantial progress in the treatment of multiple myeloma with the introduction of new drugs including thalidomide, lenalidomide and bortezomib. Dexamethasone has nephroprotective properties and keeps importance. Since the kidney injury in myeloma is mediated predominantly by the excess light chains, plasmapheresis has often been tried to reduce the light chain burden on the kidney and reverse nephrotoxicity; however, the experience with plasmapheresis has generally been disappointing. A newer dialysis technique that removes free light chains more efficiently has recently been described; however, the clinical utility of this technique awaits further studies. In the conclusion we describe own results of observation of 75 patients with multiple myeloma and renal failure.

Keywords:

multiple myeloma, renal failure.

Hematology Research Center, Moscow

Контакты: chrol@mail.ru

Принято в печать: 13 октября 2009 г.

Нарушение функции почек у пациентов с множественной миеломой (ММ) усложняет терапию и сокращает продолжительность жизни. При ММ возможны различные варианты поражения почек. В их спектр входят «миеломная почка» (тубулярная нефропатия), AL-амилоидоз, болезнь неамилоидного депонирования моноклональных иммуноглобулинов и более редкие варианты — криоглобулинемический нефрит и синдром Фанкони. Поскольку уровень креатинина зависит не только от почечной функции, но и от мышечной массы, этот маркер почечной недостаточности не может считаться оптимальным при ММ. Проблема обратимости почечной недостаточности при ММ еще требует изучения.

В настоящее время специфическая терапия миеломной нефропатии не разработана и лечение направлено на редукцию опухолевой массы. Введение в практику новых препаратов, таких как талидомид, леналидомид, бортезомиб, существенно улучшило результаты терапии. Не потерял своего значения и дексаметазон, обладающий нефропротективными свойствами. Поскольку ухудшение почечной функции при ММ напрямую связано с влиянием легких цепей иммуноглобулинов, плазмаферез часто использовали с целью уменьшения их нефротоксичного влияния. Однако данный метод не подтвердил своей эффективности. Большее преимущество имеет, возможно, новая технология проведения гемодиализа, позволяющая удалять свободные легкие цепи, но необходимы дальнейшие исследования для определения клинической эффективности данного метода. В заключении приводятся результаты наблюдения за 75 пациентами с ММ, осложненной почечной недостаточностью.

Ключевые слова

множественная миелома, почечная недостаточность.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — это иммуноглобулинсекретирующая В-клеточная лимфома, основной морфологический субстрат которой представлен плазматическими клетками. Они локализируются главным образом в кровяном костном мозге. ММ отличается от других гемобластозов дискретным распространением очагов, вне зоны которых миеломные клетки могут отсутствовать или быть в ограниченном количестве.

ММ — самая частая опухоль кровяной ткани. Она составляет около

10% гематологических опухолей человека и превосходит по частоте такие распространенные нозологические формы, как хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина, острый миелоидный лейкоз.^{1,2}

Поражение почек — наиболее закономерное и серьезное осложнение ММ. Приблизительно у 50% пациентов в момент установления диагноза выявляется значительное снижение клиренса эндогенного креатинина, и около 9% нуждаются в программном гемодиализе.³ У 20% больных ММ почечная недостаточность развивается при даль-

нейшем течении заболевания. Ранняя летальность (в первые 3 мес.) у пациентов с ММ, осложненной почечной недостаточностью, составляет около 30%.⁴

ПАТОГЕНЕЗ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВИДЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Для обозначения поражения почек при ММ в практике наиболее часто используется обобщенный термин «миеломная нефропатия». Между тем поражение почек при парапротеинемиях с позиций морфологии и патофизиологии довольно разнообразно и включает следующие варианты: миеломная тубулярная нефропатия («миеломная почка»), AL-амилоидоз почек, болезнь отложения легких/тяжелых цепей с поражением почек, нефропатия при криоглобулинемии I и II типов, синдром Фанкони взрослых, плазмноклеточная инфильтрация почек и некоторые другие. При ММ патологические изменения могут затрагивать практически все отделы нефрона (рис. 1).

Тубулярная нефропатия

Главной причиной почечной недостаточности при ММ является миеломная тубулярная нефропатия (cast nephropathy), развивающаяся в результате поражения канальцев свободными легкими цепями иммуноглобулинов (СЛЦ). Тубулярная нефропатия у больных ММ выявляется в 60% случаев при аутопсии или биопсии почек.⁵ Поражение клубочкового аппарата для миеломной нефропатии в чистом виде нехарактерно.

Тубулярная нефропатия более часто возникает у пациентов с высоким уровнем продукции и экскреции белка Бенс-Джонса (BJ), чем при секреции цельного парапротеина.⁶ В норме экскреция СЛЦ не должна превышать 30 мг/сут.⁷ При ММ выведение с мочой СЛЦ может увеличиваться от 100 мг/сут до 20 г/сут.

Белок BJ фильтруется через клубочек и активно реабсорбируется из первичной мочи клетками проксимальных канальцев, повреждает канальцевый эпителий и вызывает постепенный склероз стромы (восходящий нефросклероз).

Характерной чертой миеломной нефропатии является отложение внутри почечных канальцев депозитов, состоящих из белка BJ, альбумина, мукопротеида, который синтезируется клетками восходящего отдела петли Генле (белок

Тамма—Хорсфолла), окруженных гигантскими многоядерными клетками. Данный комплекс является токсичным для нефроцитов, он также приводит к обструкции дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек, вызывая внутривисцеральный гидронефроз и, в конечном итоге, гибель нефрона.⁸ В случае снижения объема внутрисосудистой жидкости и уменьшения объема ультрафильтрации концентрация белков в канальцах повышается и создаются наиболее благоприятные условия для образования крупных агрегатов, что объясняет столь выраженную зависимость между уровнем гидратации и почечной функцией при миеломной нефропатии.

Тубулярную нефропатию иногда не совсем верно называют цилиндровой. Образование цилиндров — белковых и/или клеточных слепков канальцев почки — является важным, но не основным звеном патогенеза нефропатии и развития почечной недостаточности, а скорее следствием протеинурии, гибели и слущивания канальцевого эпителия в результате токсического действия СЛЦ и белковых агрегатов.

Белок BJ оказывает свое повреждающее действие задолго до развития клинических проявлений тубулярной нефропатии. У некоторых пациентов почечная недостаточность развивается уже после клинической манифестации ММ, чаще всего на фоне воздействия провоцирующих факторов (гиповолемия, воздействие нефротоксичных препаратов, гиперкальциемия, инфекции).

AL-амилоидоз

Первичный амилоидоз определяется в среднем у 15% больных ММ.⁹ Амилоидные отложения представляют собой упорядоченные белково-кристаллоидные структуры — амилоидные фибриллы, главным компонентом которых являются моноклональные СЛЦ, чаще λ -типа или их N-концевые фрагменты (V-район).

При AL-амилоидозе в первую очередь и главным образом поражаются органы, богатые коллагеном: адвентиция сосудов, мышцы (сердце, язык), дерма, нервы. Из органных поражений чаще всего встречается амилоидоз почек (около 70% случаев).¹⁰ В почках в наибольшей степени изменения затрагивают сосудистые клубочки с отложением амилоида в базальной мембране эндотелия и в мезангии.

Клинически это проявляется развитием нефротического синдрома (50% больных) с постепенным ухудшением функции почек (у 18%).¹⁰ Развитие почечной недостаточности при L-амилоидозе связано в основном с массивной протеинурией и последующим поражением канальцевого аппарата. Обнаружение моноклональных СЛЦ в сыворотке крови или моче у взрослых пациентов с нефротическим синдромом всегда должно наводить на мысль об амилоидозе.

Болезнь неамилоидного депонирования моноклональных иммуноглобулинов

Болезнь неамилоидного депонирования моноклональных иммуноглобулинов (nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease, NAMIDD) включает три разновидности:¹⁰

- 1) болезнь отложения легких цепей (light-chain deposition disease, LCDD);
- 2) болезнь отложения легких и тяжелых цепей (light- and heavy-chain deposition disease, LHCD), или болезнь Randall;
- 3) болезнь отложения тяжелых цепей (heavy-chain deposition disease, HCDD).

Чаще всего встречается болезнь отложения легких цепей. В литературе описано несколько случаев болезни отложения тяжелых и легких/тяжелых цепей.¹¹⁻¹³

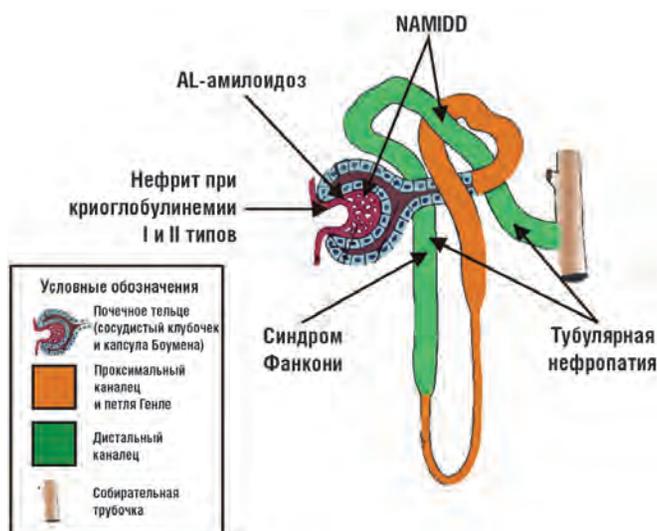


Рис. 1. Поражение различных отделов нефрона при множественной миеломе: NAMIDD — неамилоидное депонирование моноклональных иммуноглобулинов

В отечественной литературе данный феномен впервые был описан в 1976 г. О. В. Войно-Ясенецкой как тканевой протеиноз.¹⁴

В отличие от AL-амилоидоза при болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов легкие цепи, обычно представленные κ -типом, образуют аморфные скопления, не обладающие свойствами анизотропии и конгофилии.

Распространенность NAMIDD неизвестна, но, по некоторым данным, она уступает AL-амилоидозу и на аутопсии при MM выявляется у 5% пациентов.¹⁵

Почему одни легкие цепи могут образовывать амилоидные фибриллы, а другие — нет, до настоящего времени неизвестно. Вероятно, это связано с особенностями самих цепей. Так, например, анализ первичной структуры легких цепей при LCDD показал наличие необычных гидрофобных остатков в области CDR1 или CDR3.¹⁶

Несмотря на известную схожесть с AL-амилоидозом, NAMIDD отличается как по механизмам развития почечной дисфункции, так и по клиническим проявлениям.

При NAMIDD происходит депонирование легких цепей не только в сосудистых клубочках, но и в канальцах и почечном интерстиции. Они вызывают реакцию со стороны мезангиальных и стромальных клеток, приводящую к быстрому развитию нодулярного гломерулосклероза и интерстициального фиброза,¹⁷ поэтому в отличие от первичного амилоидоза нефротический синдром при NAMIDD сопровождается ранним и прогрессирующим нарушением почечной функции. Так же как и при первичном амилоидозе, характерна системность поражения, при этом прогноз хуже. Причины смерти — кахексия (44%), геморрагический синдром (17%), кардиомиопатия (11%), инфекции (8%).^{18,19}

Интересно отметить, что способность СЛЦ образовывать амилоидные фибриллы в какой-то мере защищает канальцевый аппарат и интерстиций почек от токсического действия белка ВJ и замедляет развитие почечной недостаточности.

Иммунокомплексная нефропатия при криоглобулинемии I и II типов

Криоглобулины представляют собой иммуноглобулины, которые обладают способностью преципитировать при температуре менее 37 °С. При MM возможно развитие криоглобулинемии I (моноклональная) или II (смешанная) типа.

Наиболее общими клиническими проявлениями криоглобулинемии I типа является повышенная чувствительность к холоду (синдром Рейно, холодная крапивница). Микротромбозы, связанные с воздействием холода, могут приводить к акроцианозу, акронекрозам, поражению сосудов почек.²⁰

Редкие формы поражения почек при криоглобулинемии I типа включают криокристаллоглобулинемию и так называемый гломерулонефрит с организованными микротрубочками депозитов моноклональных иммуноглобулинов (glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits, GOMMID), соответствующий одному из вариантов часто упоминаемого в отечественной литературе иммунотактоидного гломерулонефрита.^{10,21} Особенностью этой формы нефрита является накопление в клубочках микротубулярных фибрилл диаметром 32–50 нм, называемых тактоиды и организованных в параллельные образования. GOMMID и иммунотактоидный гломерулонефрит объединяет то, что криоглобулины в обоих случаях образуют организованные структуры: кристаллы — в первом и полые микротрубочки — во втором.

Клиническая картина при этих двух формах криоглобулинемии I типа различна. При криокристаллоглобулинемии может наблюдаться болезненная пурпура преимущественно в области конечностей, артропатия, симулирующая ревма-

тоидный артрит. Иммунотактоидный гломерулонефрит проявляется выраженной протеинурией, в 50% случаев — нефротическим синдромом. У большинства больных наблюдают гематурию, артериальную гипертензию и нарушение почечных функций.

Нельзя не отметить достаточно большую условность выделения организованных форм криоглобулинемии I типа, поскольку образование кристаллов и микротрубочек может наблюдаться и при секреции парапротеинов, не обладающих свойствами криоглобулинов.

Патогенетической основой поражения почек при криоглобулинемии II типа чаще всего является развитие иммунокомплексного васкулита. При MM криоглобулинемии II типа наблюдается крайне редко, поскольку в образовании иммунных комплексов обычно участвует моноклональный IgM, аффинный к Fc-фрагменту поликлонального IgG (ревматоидный фактор). Развитие данного типа криоглобулинемии более характерно для макроглобулинемии Вальденстрема, других неходжкинских лимфом с секрецией моноклонального IgM и, в особенности, хронического вирусного гепатита С. Клинические проявления помимо развития нефротического, реже нефритического синдрома, микрогематурии при невысоком уровне азотемии включают также синдром Рейно, акроцианоз, холодную крапивницу, пурпуру, артралгию, периферическую нейропатию, поражение печени.

Приобретенный синдром Фанкони

Приобретенный синдром Фанкони является редким состоянием при MM, характеризующимся нарушением реабсорбционной способности проксимальных канальцев, что проявляется глюкозурией, аминокацидурией, гипоурикемией, гипофосфатемией и метаболическим ацидозом.^{10,22} Предполагается, что поражение почек вызывается не полностью расщепленными легкими цепями, формирующими кристаллические включения в проксимальных канальцах, что нарушает работу мембранных переносчиков. Более чем в 90% случаев легкие цепи представлены κ -типом.²²

Агрегаты κ -цепей при синдроме Фанкони устойчивы к протеолизу и после эндоцитоза накапливаются в лизосомах как эпителиоцитов проксимальных канальцев, так и клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров.²²

У большинства пациентов заболевание протекает малосимптомно, поэтому диагноз приобретенного синдрома Фанкони устанавливают на основании наличия нормогликемической глюкозурии, протеинурии, гипокалиемии, канальцевого ацидоза, умеренной почечной недостаточности или необъяснимой гипоурикемии. Кроме того, в клинической картине может наблюдаться полиурия с эпизодами дегидратации и развитием острой почечной недостаточности.

Плазмоклеточная инфильтрация почек

Иногда при MM наблюдается специфическое поражение почек плазматическими клетками с развитием почечной недостаточности. Как правило, это бывает в терминальной стадии болезни или при агрессивном течении MM.

Таким образом, при MM возможны различные варианты поражения почек. Моноклональные белки, секретиремые миеломными клетками, могут привести к повреждению всех структур почки: клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов. В поражении почек главную роль играют моноклональные легкие цепи (белок ВJ и, значительно реже, целые молекулы парапротеина). Очень редко наблюдается специфическая плазмоклеточная инфильтрация почек.

Многообразие морфологических вариантов поражения почек при MM ставит перед клиницистом минимум два вопроса:

1. Имеет ли значение для выбора терапии и прогноза при ММ выявление морфологического субстрата почечной дисфункции?
2. В каких случаях при ММ необходимо выполнение биопсии почки?

С одной стороны, установление конкретной причины развития почечной недостаточности возможно только на основании гистологического исследования, особенно при развитии нефротического синдрома, который может быть связан при ММ с целым рядом причин, включая побочные эффекты некоторых препаратов. С другой стороны, более чем в 60% случаев почечная недостаточность при ММ связана с тубулярной нефропатией. Наличие последней достаточно очевидно при высокой экскреции белка ВJ. Наиболее распространенными гломерулопатиями (около 20% случаев) при ММ, приводящими к нефротического уровня протеинурии, являются AL-амилоидоз и NAMIDD. Учитывая их системный характер, подтвердить один из вариантов депонирования легких цепей можно при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптатов подкожной жировой клетчатки, десны, прямой кишки или сосуда, удаленного при формировании сосудистой фистулы. Иногда полезным может быть и окраска конго-рот трепанобиоптата подвздошной кости.

Биопсия почки, особенно при AL-амилоидозе с его специфическим поражением сосудов, может приводить к серьезным кровотечениям. Даже у пациентов, не страдающих заболеваниями крови, биопсия почек в 10% случаев сопровождается геморрагическими осложнениями.²³

Следовательно, в гистологическом исследовании почечного биоптата при ММ нуждается не более 20% пациентов. Необходимость его выполнения должна быть всесторонне оценена. Сама процедура биопсии почки при ММ должна проводиться только в специализированных учреждениях и не может быть рекомендована для широкого рутинного использования.

Гистологическое исследование биоптата почки может помочь в выявлении редких форм поражения почек при ММ, имеет некоторое прогностическое значение, но в подавляющем большинстве случаев не влияет на тактику терапии ММ.

Помимо основного фактора развития почечной недостаточности, связанного со структурно-функциональными изменениями в почках, у больных ММ зачастую можно выделить один или несколько провоцирующих факторов:²⁴

- электролитные нарушения (гиперкалиемия, гиперкальциемия);
- дегидратация;
- гиперурикемия;
- гипervискоземия;
- тяжелые инфекции;
- прием нефротоксичных лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, внутривенные рентгеноконтрастные средства, противомикробные препараты (аминогликозиды, ванкомицин, амфотерицин В, ацикловир, ганцикловир и др.), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы рецепторов ангиотензина II, бисфосфонаты).

Из факторов, провоцирующих ухудшение функции почек, особого внимания заслуживает дегидратация и токсическое действие медикаментов. Дегидратация у пациентов с миеломой развивается достаточно быстро, особенно на фоне лечения высокими дозами салуретиков, диарей, многократной рвоты или неадекватной водной нагрузки. Несмотря на, как правило, большой объем циркулирующей плазмы у пациентов с ММ, почти у всех имеется гипоальбуминемия, predisполагающая к потере преимущественно внутрисосудистой жидкости.

Из нефротоксичных лекарственных препаратов при ММ наиболее часто в связи с оссалгией используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Нам неоднократно приходилось наблюдать повышение уровня креатинина (в 1,5–2 раза от исходного) даже после приема одной таблетки диклофенака. При проведении курсовой терапии НПВС возможно развитие острой почечной недостаточности или необратимого ухудшения функции почек, требующего программного гемодиализа. Сочетание дегидратации и лекарственной токсичности увеличивает вероятность развития почечной недостаточности (например, при одновременной терапии петлевыми диуретиками и НПВС).

Нефротоксичность является вторым после ulcerогенного действия по значимости побочным эффектом НПВС. Она связана с двумя механизмами — блокадой синтеза простагландина E2 и простаглицлина, вызывающими сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока, и прямым воздействием на паренхиму почек с развитием тубулоинтерстициального нефрита («анальгетическая нефропатия»)²⁵

Помимо НПВС к ятрогенному повреждению почек при ММ могут приводить широко используемые при этом заболеваниях бисфосфонаты. Описано около 80 случаев развития фокального сегментарного гломерулосклероза-гиалиноза с типичным нефротическим синдромом при длительном применении золедроновой кислоты.²⁶

ПРОБЛЕМА ОБРАТИМОСТИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Практически все специалисты, занимающиеся лечением пациентов с ММ, уверены в том, что почечная дисфункция при этом заболевании может быть обратима. Данные литературы подтверждают эти наблюдения и указывают на возможность уменьшения выраженности хронической почечной недостаточности (ХПН) в результате специфического лечения ММ у 40–50% пациентов.²⁷⁻³¹

Эти цифры должны вызывать, по меньшей мере, удивление. Как известно, под ХПН понимают нарушение гомеостаза, вызванное **необратимым** снижением массы действующих нефронов почек.^{32,33} Обнадешивающие результаты, доказывающие обратимость хронических заболеваний почек, полученные экспериментально на животных моделях, не получили подтверждения при широкомасштабных исследованиях у человека.³⁴⁻³⁶ К сожалению, ХПН остается малообратимым патологическим состоянием. На сегодняшний день трудно даже представить, каким образом может произойти восстановление погибших нефронов, замещенных соединительной тканью.

Возникает правомерный вопрос: чем можно объяснить столь высокую частоту существенного улучшения/восстановления почечной функции при ММ?

Удовлетворительного объяснения этого феномена до настоящего времени не существует. Учитывая, что самой частой причиной развития ХПН при ММ является тубулярная нефропатия, есть предположение спекулятивного характера о том, что, значительно снизив экскрецию белка ВJ, можно уменьшить опосредованное рядом цитокинов (ядерный транскрипционный фактор [NF-κB], фактор некроза опухоли α, интерлейкины [ИЛ-6, ИЛ-8]) токсическое влияние СЛЦ на канальцевый эпителий.³⁷ Кроме того, увеличение гидратации способствует снижению внутриканальцевого давления за счет уменьшения образования цилиндров, состоящих главным образом из белка Тамма—Хорсфолла, альбумина, белка ВJ.³⁸ Последнее теоретически должно способствовать деблокированию нефункционирующих нефронов и уменьшению выраженности почечной недостаточности.

Однако, как уже подчеркивалось выше, основным морфологическим субстратом ХПН является резкое уменьшение массы действующих нефронов за счет гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза. Уменьшение количества функционирующих нефронов за счет блокады канальцевой системы гиалиновыми или зернистыми цилиндрами не может рассматриваться как причина ХПН. Более того, образование зернистых цилиндров, называемых «цилиндры почечной недостаточности», может быть следствием ХПН (слущивание эпителия в гипертрофированных нефронах), но никак не причиной.³⁹ Цилиндры, конечно, обнаруживаются иногда в моче у больных с миеломной нефропатией. Выявляются они и при гистологическом исследовании нефробиоптатов (рис. 2). Тем не менее закономерно определяемой массивной цилиндрурии при восстановлении функции почек в результате успешного лечения ни в одном из доступных исследований не зафиксировано.

Данная проблема выходит за рамки вопроса об обратимости почечной дисфункции при ММ. Скорее, это проблема определения и критериев ХПН при ММ.

Практически во всех исследованиях в качестве основного критерия почечной дисфункции использовался уровень креатинина сыворотки. В связи с тем, что в почках креатинин практически не реабсорбируется и не секретируется, его сывороточная концентрация зависит только от массы мышечной ткани (т.к. он является метаболитом креатина мышц), индивидуальных особенностей метаболизма и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). R. Bergner и соавт. акцентируют внимание на недостатках этого показателя у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами.⁴⁰ Во-первых, у пациентов данной группы при прогрессии заболевания и вынужденной гиподинамии может наблюдаться снижение мышечной массы и кахексия. Во-вторых, почти всегда присутствуют изменения белкового обмена с перераспределением пластического материала для синтеза парапротеина. В-третьих, при лечении часто применяются высокие дозы глюкокортикоидов, обладающих выраженным катаболическим свойством. В-четвертых, поражение канальцев может приводить к нарушению равновесия между секрецией и реабсорбцией креатинина. Авторами было обследовано 40 больных ММ с клиренсом эндогенного креатинина от 8 до 138 мл/мин (клиренс 80 мл/мин и более у 10 пациентов, 79–50 мл/мин — у 11, 30–49 мл/мин — у 10, менее 30 мл/мин — у 9). При этом только у 18 пациентов уровень креатинина превышал 1,3 ммоль/л (верхняя граница нормы) и лишь у 9 был более 2 ммоль/л.⁴⁰ Для более адекватной оценки почечной функции R. Bergner и соавт.⁴⁰ предлагают обязательно рассчитывать среднее значение СКФ, определенной тремя методами: клиренс эндогенного креатинина за сутки (проба Реберга — Тареева), MDRD-формула, формула

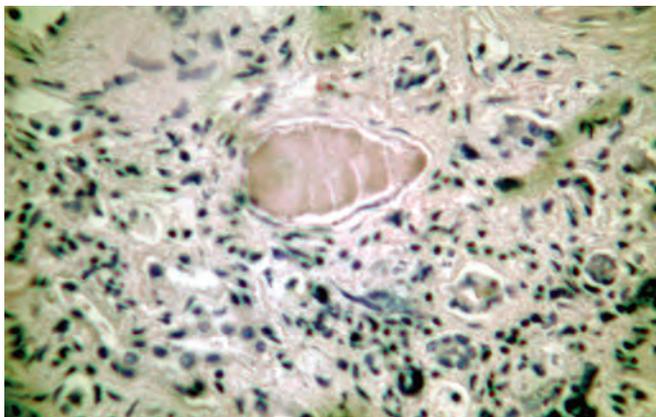


Рис. 2. Гиалиновые цилиндры в просвете канальца при тубулярной нефропатии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

Cockcroft—Gault. Можно также добавить, что для пациентов с низкой мышечной массой и гипоальбуминемией для расчета СКФ может использоваться формула Sanaka.^{цит. по 41} Все приведенные способы оценки построены на определении концентрации одного основного показателя — креатинина и, следовательно, не лишены всех перечисленных выше недостатков.

Для того чтобы рассчитанная СКФ коррелировала с количеством функционирующих нефронов, необходимо вещество, которое не реабсорбируется, не секретируется в почках и не меняет сывороточную концентрацию в зависимости от метаболических особенностей. В клинической практике в течение многих лет для этих целей используют определение клиренса инулина, являющегося «золотым стандартом». К сожалению, работ, в которых в качестве маркера почечной функции при ММ использовалась СКФ, определенная по клиренсу инулина, нами обнаружено не было.

Таким образом, проблему обратимости почечной недостаточности при ММ еще только предстоит всесторонне изучить. Необходимым условием для решения данной задачи является выработка критериев почечной дисфункции при ММ. Общие принятые маркеры ХПН (уровень креатинина, суточный клиренс эндогенного креатинина) при ММ неадекватно отражают функцию почек.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

В настоящее время при ММ, осложненной ХПН, специфического лечения, позволяющего восстановить почечную функцию или предупредить ее нарушение, не разработано. Все терапевтические усилия направлены на уменьшение опухолевой массы и снижение секреции нефротоксичных легких цепей. Помимо стандартной и высокодозной химиотерапии для этой цели все шире используется трансплантация аутологичных стволовых клеток.

Экстракорпоральные методы очищения крови в отличие от химиотерапии не способствуют редукции опухолевой массы, но могут уменьшать концентрацию белка ВJ. Поэтому они также применялись в комплексной терапии ММ, осложненной ХПН. Однако плазмаферез в многоцентровых рандомизированных исследованиях не подтвердил своей эффективности.^{42,43} Перспективная методика удаления СЛЦ во время гемодиализа еще требует оценки в адекватных клинических испытаниях.⁴⁴

Из всех применяемых для лечения ММ групп препаратов в условиях почечной недостаточности центральное место принадлежит глюкокортикостероидам. Помимо того, что препараты из этой группы могут приводить к достаточно быстрому снижению секреции белка ВJ, они обладают и прямыми нефропротективными свойствами, связанными с блокированием эндоцитоза СЛЦ в нефроцитах и снижением синтеза провоспалительных фиброгенных цитокинов (NF- κ B, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.).

Концепция фармакологической нефропротекции при миеломной нефропатии продолжает активно развиваться. Экспериментально было доказано, что токсические эффекты СЛЦ напрямую связаны с активностью их эндоцитоза.⁴⁴⁻⁴⁶ Массивная протеинурия Бенс-Джонса приводит к перегрузке лизосом легкими цепями в проксимальных канальцах нефрона. Разрушение лизосом вызывает «цитокиновый взрыв», который, в свою очередь, приводит к активации фибробластов, нефросклерозу и развитию почечной недостаточности. СЛЦ вызывают активацию ядерных факторов транскрипции и «цитокиновый взрыв» опосредованно через группу внутриклеточных мессенджеров — митоген-активированных протеинкиназ (mitogen-activated protein kinases, MAPK).⁴⁶ Одна из MAPK (белок p38) является мишенью для нового препарата PACAP38 (от англ. *pituitary adenylate cyclase-activat-*

ing polypeptide — гипофизарный полипептид, активирующий аденилатциклазу), рассматриваемого как многообещающий нефропротектор при ММ.^{47,48} RASAP38 препятствует «цитокиновому взрыву» и активации NF-κB при концентрации менее 10^{-12} моль/л, тогда как эквивалентная концентрация дексаметазона составляет 10^{-9} моль/л.⁴⁹ Чрезвычайно важна также способность RASAP38 подавлять рост миеломных клеток вследствие снижения продукции ИЛ-6 и фактора роста эндотелия сосудов, что демонстрирует и противоопухольевую активность препарата.

Инициальная химиотерапия

Основными принципами инициальной химиотерапии при ММ, осложненной додиализной почечной недостаточностью, являются использование высоких доз глюкокортикостероидов (обычно дексаметазона) и исключение миелосупрессивных и нефротоксичных препаратов. Алкилирующие препараты в условиях ХПН требуют коррекции дозы. Они могут вызывать, с одной стороны, избыточную депрессию кроветворения, а с другой — вследствие снижения дозы приводить к субоптимальному ответу. Помимо увеличения риска инфекционных осложнений миелосупрессивный эффект химиотерапии уменьшает вероятность заготовки необходимого количества клеток CD34+ и увеличивает потребность в процедурах цитафереза.

У пациентов, находящихся на программном гемодиализе более 3 мес., и при СКФ < 10 мл/мин вероятность улучшения почечной функции крайне мала.⁵⁰ Если пациенты не являются кандидатами для выполнения аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток, в терапии могут быть использованы алкилирующие препараты (мелфалан, циклофосфамид).

Обладающий более быстрым достижением ответа и отсутствием миелосупрессивного эффекта ингибитор протеасом — бортезомиб является одним из препаратов, рекомендованных для инициального лечения.^{51,52} В связи с нейротоксичностью, способностью провоцировать развитие брадиаритмий, вызывать ортостатическую гипотензию препарат требует снижения дозы с 1,3 до 1,0 мг/м² (редко до 0,7 мг/м²) у пациентов в возрасте старше 70 лет, у больных с выраженной почечной недостаточностью (СКФ < 20 мл/мин), плохим соматическим статусом.⁴⁰

Вопрос о наличии у бортезомиба дополнительного нефропротективного эффекта является спорным. С одной стороны, препарат ингибирует активность NF-κB и снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8).^{38,52} С другой стороны, в условиях эксперимента на мышах бортезомиб ускорял апоптоз клеток канальцевого эпителия, повышал уровень провоспалительных цитокинов и ускорял развитие почечной недостаточности.⁵³ Учитывая широкое применение бортезомиба у больных ММ, в т.ч. с почечной недостаточностью, всерьез говорить о его негативном влиянии на почечную функцию не представляется возможным.

Талидомид и леналидомид редко используются в составе инициальной терапии. По данным E. Kastritis и соавт., частота восстановления почечной функции у пациентов, получавших высокие дозы дексаметазона, не отличалась от группы, леченной комбинацией высоких доз дексаметазона и талидомида по 100 мг/сут. Однако, если в первой группе нормализация уровня креатинина наблюдалась с медианой 2 мес., то во второй — 0,8 мес., т.е. существенно быстрее.⁵⁴ И все же у инициальной терапии талидомидом имеются существенные недостатки в виде увеличения частоты тромботических осложнений, требующей профилактического применения антикоагулянтов. Частота полных ремиссий и очень хороших частичных ремиссий после 4 курсов талидомида + дексаметазон не отличается от

результатов монотерапии дексаметазоном или лечения в режиме VAD (винкристин, адриамицин и дексаметазон).⁵⁵

Данные о применении леналидомида в составе инициальной терапии ММ, осложненной ХПН, немногочисленны. Препарат обладает некоторым миелосупрессивным свойством, затрудняющим сбор достаточного количества стволовых клеток при их мобилизации гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в монорежиме.⁵⁶

В течение многих лет в качестве инициальной терапии у пациентов молодого возраста с почечной дисфункцией и/или являющихся кандидатами для выполнения аутологичной трансплантации стволовых клеток рекомендовалось использовать комбинацию VAD. В настоящее время VAD не рассматривается как оптимальный режим инициальной терапии.⁵²

Сравнение эффективности 4 курсов VAD и 4 курсов бортезомиба + дексаметазон проведено в исследовании IFM.⁵⁷ В него было включено 482 пациента с ММ в возрасте до 65 лет. По сравнению с VAD в группе пациентов, получавших бортезомиб, частота полных ответов и очень хороших частичных ответов была статистически значимо выше. В этой группе также была выше частота периферических нейропатий II—III степени.

Учитывая низкую противомиеломную активность винкристина, вместо последнего в инициальной терапии ММ рекомендуется использовать бортезомиб. Целесообразность включения антрациклинов еще требует уточнения.

Выбор инициальной терапии у пациентов пожилого возраста более сложен. Универсальные рекомендации, проверенные в крупных исследованиях, в настоящее время для этой группы пациентов отсутствуют.

Высокодозная химиотерапия/трансплантация стволовых клеток

Опубликованы работы, свидетельствующие о возможности проведения высокодозной химиотерапии в сочетании с трансплантацией стволовых клеток у пациентов с ММ и почечной недостаточностью.^{58,59} Смертность у пациентов после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с необратимым нарушением функции почек значимо выше в сравнении с группой пациентов без ХПН (17 vs 1 %).⁵⁸ Кроме того, у пациентов с ХПН также увеличивается частота инфекционных осложнений и потребность в трансфузиях компонентов крови.

В связи с улучшением сопроводительной терапии аутологичная трансплантация стволовых клеток крови в настоящее время выполняется также пациентам, находящимся на программном гемодиализе.^{59,60} Кондиционирование рекомендуется проводить более низкими дозами мелфалана (140 мг/м²). В среднем в течение 4 мес. около 25 % пациентов могут стать независимыми от диализа.⁶⁰ Благоприятными прогностическими факторами для этого являются продолжительность программного диализа менее 6 мес., СКФ по клиренсу эндогенного креатинина менее 10 мл/мин.⁶⁰

Вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией стволовых кроветворных клеток пациентам с почечной недостаточностью должен решаться индивидуально и выполняться только молодым больным с химиочувствительной опухолью и удовлетворительным соматическим статусом.

Подходы к терапии NAMIDD и AL-амилоидоза аналогичны таковым при ММ. В лечении амилоидоза у пациентов моложе 65 лет, с поражением менее 3 органов и не проявляющейся клинически кардиомиопатией предпочтительно проведение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией стволовых клеток. Этот подход особенно актуален при амилоидозе, ведущим проявлением которого является нефротический

синдром. У пациентов с болезнью отложения моноклональных иммуноглобулинов и отсутствием поражения сердца предпочтительно проведение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

Плазмаферез

Плазмаферез — один из немногих методов, позволяющий быстро снизить концентрацию циркулирующих нефротоксичных СЛЦ. С учетом этого факта было проведено большое количество исследований, ставивших своей целью подтвердить эффективность гемодиализа в лечении неолигурической острой почечной недостаточности и додиализной ХПН.

Так, например, в рандомизированном исследовании S. Pasquali пациенты были случайным образом разделены на две группы — получавших гемодиализ и плазмообмена.⁶¹ В каждой группе также проводилась химиотерапия с включением кортикостероидов. Почечная функция восстановилась у 13 из 15 пациентов, получавших плазмообмен и только у 2 из 14, находящихся на гемодиализе. На основании данных этого и аналогичных нерандомизированных исследований был сделан вывод о чрезвычайно высокой важности плазмообмена в лечении почечной недостаточности при ММ.

Однако в 2005 г. W.F. Clark и соавт. было проведено исследование эффективности плазмообмена, охватившее 104 пациента из 14 медицинских центров.⁶² Все пациенты получали терапию МР (59 %) или VAD (41 %) по усмотрению лечащего врача. В дополнение к обычной терапии случайным образом выбирались пациенты, получавшие лечение плазмообменами (5–7 сеансов) с возмещением объема альбумином. Основными оцениваемыми показателями были вероятность смерти, зависимость от диализа, снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² в течение 6 мес. Ни по одному из этих показателей статистически значимых различий между группами получено не было. От диализа в течение полугода стало зависимо 27 % пациентов в основной группе и 13 % — в контрольной.⁶²

M.A. Gertz предполагает, что различия в оценке эффективности плазмафереза связаны с изменениями в тактике выбора химиотерапии.⁶³ Плазмаферез может достаточно быстро удалить нефротоксичный белок ВJ, но лишь на какое-то время. Системная химиотерапия действует более медленно, при этом продолжительность действия превосходит длительность эффекта плазмафереза. В прошлом основным курсом химиотерапии, назначаемым одновременно с плазмаферезом, был МР или аналогичные мелфалансодержащие курсы с низкой интенсивностью кортикостероидной терапии. Медиана ответа на лечение для этого курса составила от 4 до 6 мес. VAD, а также курсы с включением бортезомиба способны снизить экскрецию легких цепей уже через 0,7–0,8 мес. Поэтому плазмаферез, возможно, не повышает эффективности интенсивных курсов, но может давать дополнительный эффект при лечении в режиме МР. Тем не менее данные предположения носят умозрительный характер и в исследовании W.F. Clark и соавт. не подтверждаются.

Таким образом, плазмаферез, не потеряв своего значения в лечении синдрома повышенной вязкости, парапротеинемической комы и других urgentных ситуаций, в настоящее время не может быть рекомендован для терапии почечной недостаточности, в т.ч. острой, при ММ.⁶²⁻⁶⁴

Гемодиализ

ММ у 12–20 % пациентов осложняется острой почечной недостаточностью, из них 10 % становятся зависимыми от гемодиализа.^{59,63} Это составляет около 2 % всех пациентов, нуждающихся в программном гемодиализе, т.е. во всем мире до 5000 новых случаев в год.⁶⁵

Большинство этих пациентов не рассматриваются как кандидаты для выполнения трансплантации аутологичных

стволовых клеток в связи со значительным увеличением токсичности предтрансплантационного кондиционирования.

Тем не менее в настоящее время гемодиализ не может считаться однозначным запрещающим фактором для проведения высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.^{32,59} Объяснить этот факт можно как повышением эффективности самой процедуры, так и улучшением сопроводительной терапии.⁶⁶ Однако данный опыт еще невелик и в основном накапливается в крупных гематологических центрах.

С другой стороны, использование не нефротоксичных химиопрепаратов в режимах инициальной терапии позволяет восстановить или существенно улучшить почечную функцию и отказаться от программного гемодиализа. K. Matsue и соавт. у 12 пациентов с ММ, осложненной почечной недостаточностью и требующей проведения гемодиализа, в результате терапии высокими дозами дексаметазона и/или талидомида получили полный и частичный ответы у 3 и 5 пациентов соответственно, и все они стали независимыми от диализа с медианой 2 мес.³²

Эффективность химиотерапии, ее способность редуцировать количество СЛЦ напрямую связаны с возможностью восстановления почечной функции. Как уже отмечалось выше, именно идея максимального удаления нефротоксичного белка ВJ легла в основу использования плазмообменов для лечения почечной недостаточности. Однако идея потерпела фиаско, что в какой-то мере закономерно. Без надежного блокирования продукции легких цепей удалить их на длительный срок применяемыми экстракорпоральными методами невозможно.

СЛЦ — достаточно мелкие молекулы (κ — 25 кДа, λ — 50 кДа) и легко проникают во внесосудистые жидкости. В циркулирующей плазме находится лишь 15–20 % общего количества СЛЦ.⁶⁷ Ряд плазмаферезов с объемом эксфузии 3,5 л может удалить до 65 % внутрисосудистого объема СЛЦ, но это составляет лишь небольшую часть от того количества, которое покинет просвет сосудов, и еще меньшее от образующихся *de novo*.

Вполне логично предположить, что определенный эффект экстракорпорального удаления белка ВJ можно было бы получить в том случае, если бы эта процедура была непрерывной или достаточно длительной. Как известно, при рутинном диализе концентрация СЛЦ в плазме крови не изменяется. Новое поколение мембран (super-flux) с крупными порами позволяет решить эту проблему. Последнее усовершенствование связано с увеличением проницаемости мембран для белковых молекул и еще большим увеличением скорости потока жидкости. Появилась возможность удалять при диализе вещества с массой менее 50 кДа при потерях альбумина, не превышающих 2–6 г/4 ч.⁶⁸

В 2008 г. было инициировано многоцентровое рандомизированное исследование EuLITE, ставившее целью оценить эффективность гемодиализа с удалением легких цепей в лечении острой почечной недостаточности у ранее не леченных пациентов с ММ.⁶⁹ Пациенты как в опытной, так и контрольной группе будут получать терапию бортезомибом, доксорубицином и дексаметазоном. Дизайн исследования предполагает проведение 4-часового диализа минимум 3 раза в неделю. Несмотря на то что исследование еще не завершено, уже сейчас возникает вопрос о том, насколько важна в данном случае продолжительность диализа, ведь в идеале он должен проводиться непрерывно.

Частота ответа на химиотерапию у пациентов, страдающих ММ и длительно находящихся на гемодиализе, варьирует от 40 до 60 % и мало отличается от таковой у пациентов с нормальной почечной функцией. Это говорит о том, что почечная недостаточность сама по себе не влияет на результативность терапии ММ.^{27,41}

Опыт лечения пациентов с множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью, в ГНЦ РАМН

Предлагаем вашему вниманию обобщение нашего 5-летнего опыта лечения пациентов с ММ, осложненной почечной недостаточностью. Эти данные являются серией клинических наблюдений и не претендуют на какую-либо доказательность, являясь клинической иллюстрацией.

Под нашим наблюдением находилось 75 пациентов с ММ, осложненной почечной недостаточностью (креатинин от 0,13 до 1,83 ммоль/л). Из них мужчин было 47 (63%), женщин — 28 (37%). Возраст колебался от 37 до 84 лет, составляя в среднем 60,8 года.

Распределение пациентов в зависимости от иммунохимического варианта ММ представлено на рис. 3. Как и следовало ожидать, наиболее распространенной была секрция парапротеина G, самой редкой — М. Миелома Бенс-Джонса по частоте находилась на втором месте, что объясняется высокой нефротоксичностью свободных легких цепей и более частым развитием при этом варианте ММ почечной недостаточности.

Терминальная почечная недостаточность была диагностирована у 36 пациентов. Все они получали заместительную почечную терапию. Среди пациентов, находившихся под нашим наблюдением, у 58 (77,3%) человек почечная недостаточность развилась до установления диагноза ММ или была выявлена в процессе первичной диагностики заболевания. У всех пациентов наличие почечной недостаточности само по себе являлось основанием для начала специфической терапии миеломы.

Выбор терапии осуществляли, в основном ориентируясь на стадию почечной недостаточности, возраст пациента, его общее состояние, наличие сопутствующей, в первую очередь кардиальной, патологии (рис. 4).

Под кардиальной патологией понимали заболевания сердца, сопровождающиеся нарушением его функции и/или нарушениями сердечного ритма. Значимыми считали сердечную недостаточность III–IV функционального класса и нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии высоких градаций, нарушения проводимости, а также синдром слабости синусового узла. У ряда больных (6 пациентов) недостаточность кровообращения и сердечные аритмии могли быть объяснены AL-амилоидозом с преимущественным поражением сердца. В 1 случае имело место неамилоидное отложение легких цепей. AL-амилоидоз и NAMIDD подтверждали гистологически и иммуногистохимически, исследуя биоптат подкожной жировой клетчатки, а также сосуды, удаленные при формировании артериовенозной фистулы. Частота выявления амилоидоза, возможно, была бы более высокой при использовании чувствительных методов обнаружения амилоидных депозитов (электронная микроскопия, иммуноферментный анализ).

Учитывая клинические проявления и лабораторные данные, поражение почек и развитие ХПН в подавляющем боль-

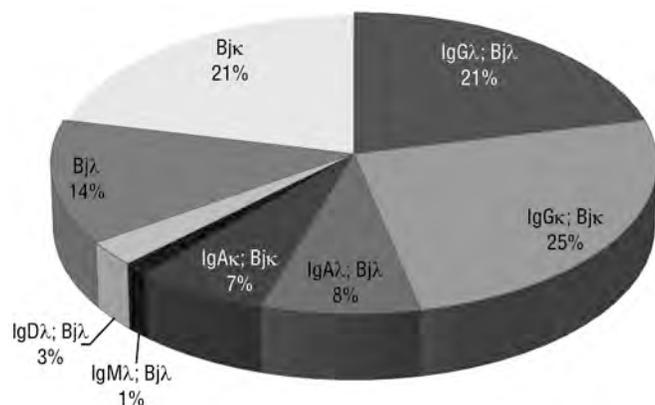


Рис. 3. Частота различных иммунохимических вариантов множественной миеломы

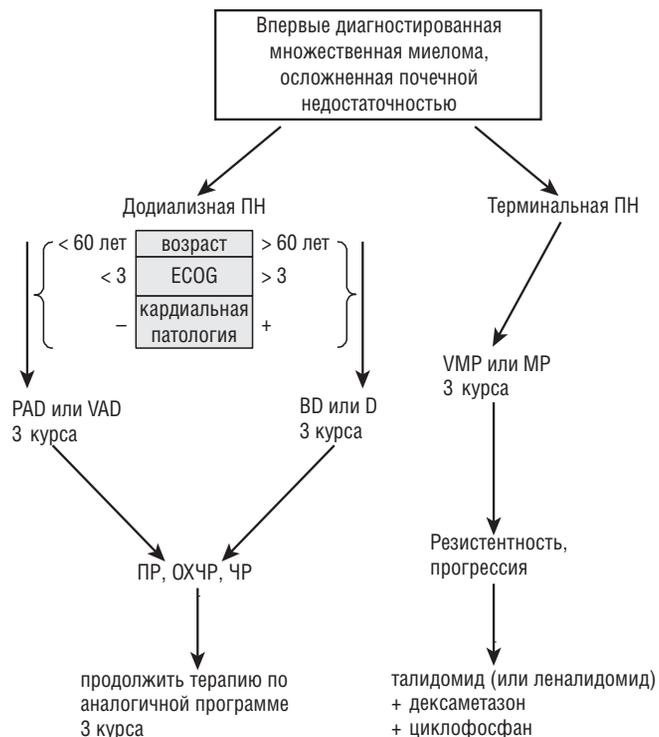


Рис. 4. Алгоритм терапии первичных пациентов с множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью:

ПН — почечная недостаточность; ECOG — шкала оценки общего состояния больного (баллы); VMP — бортезомиб, мелфалан, преднизолон; MP — мелфалан, преднизолон; PAD — бортезомиб, адриамицин, дексаметазон; VAD — винкристин, адриамицин, дексаметазон; BD — бортезомиб, дексаметазон; D — монотерапия высокими дозами дексаметазона; ПР — полная ремиссия; ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия

шинстве случаев можно было объяснить тубулярной нефропатией. У 6 пациентов она сочеталась с амилоидозом почек, что проявлялось массивной протеинурией, преимущественно за счет потери альбуминов. У 3 пациентов суточные потери белка достигали нефротического уровня. В 3 случаях имелся синдром Фанкони взрослых. У 1 пациента молодого возраста с агрессивным течением ММ было диагностировано специфическое поражение почек.

В последние 2 года обеспечение бортезомибом значительно улучшилось и появилась возможность использовать препарат в составе инициальной терапии. Однако в связи с организационными сложностями при необходимости экстренного начала терапии в составе первого курса все еще применяется винкристин. Поэтому из 75 пациентов инициальная терапия по схеме VAD была проведена у 30 больных, тогда как PAD — лишь у 6 (у двух вместо адриамицина использовался идарубицин), бортезомиб + дексаметазон — у 3 пациентов. Следует отметить, что применение идарубицина в капсулах (в дозе 40 мг, максимально 80 мг/курс) позволяет значительно упростить лечение, поскольку отпадает необходимость в применении инфузоматов и суточных инфузий. Тем не менее этот препарат мы не используем у потенциальных кандидатов для трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток из-за его более выраженного миелосупрессивного эффекта по сравнению с адриамицином, вводимым в виде непрерывной 24-часовой инфузии. В отличие от антрациклинов бортезомиб не вызывает развития кардиомиопатии. Однако препарат может вызывать брадикардию, нарушения предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, что требует регулярного ЭКГ-контроля, особенно у пациентов с отягощенным кардиальным анамнезом. Фатальных аритмий, которые можно было бы связать с терапией бортезомибом, мы не наблюдали. Нечастым, но значимым побочным эффектом препарата была также артериальная гипотензия, сопровождающаяся головокружением, которая возникла вско-

ре после введения препарата. В одном случае мы наблюдали кратковременную потерю сознания. Периферическая нефропатия наблюдалась у 23 пациентов, чаще всего II–III степени, была устойчивой к традиционной терапии и регрессировала при уменьшении дозы или отмене вызвавших ее препаратов.

У 36 пациентов с терминальной почечной недостаточностью начальная терапия проводилась с включением алкилирующих препаратов: у 34 — по схеме МР, по одному случаю — М2 и VMP.

Сводные данные по эффективности лечения, оцененные через 3 мес. после его начала, приведены в табл. 1. Сравнивать их и делать какие-либо выводы неправомерно, поскольку исходно группы различаются по степени выраженности почечной недостаточности. Тем не менее следует отметить большую частоту полных ремиссий при использовании VAD-подобных курсов.

Побочные эффекты терапии зависели главным образом от схемы лечения и были мало связаны с выраженностью почечной недостаточности. В большинстве случаев они были предсказуемы и ожидаемы. Так, при использовании винкристина или бортезомиба встречались полинейропатия, нарушения стула. Агранулоцитоз и фебрильная нейтропения развились у 3 пациентов, получавших мелфалан, и только в 1 случае после лечения по схеме VAD, причем у пациента с практически тотальной инфильтрацией костного мозга плазмобластами. Нельзя не отметить того факта, что на фоне лечения кахексия развивалась только у пациентов, получавших в составе комбинированного лечения высокие дозы дексаметазона (у 8 из 39 пациентов). В этой группе также была высока частота грибковых инфекций, в особенности орофарингеального кандидоза, достигающая практически 100%. При этом нами не зафиксировано ни одного случая инвазивного легочного аспергиллеза и пневмоцистной пневмонии, что связано, очевидно, с импульсным характером введения дексаметазона, ограниченным по времени. Ни ко-тримоксазол, ни микостатики с профилактической целью не применялись.

Пожалуй, наиболее существенным побочным эффектом было развитие септических бактериальных инфекций, которые в 4 случаях стали причиной летального исхода в первые 3 мес. после начала лечения. Несомненно, тяжелое течение инфекционного процесса было обусловлено не только синдромом недостаточности антител, связанным с ММ, но и комбинированным иммунодефицитом и нарушением звеньев неспецифической защиты, индуцированных проводимой химиотерапией.

В первые 3 мес. после начала терапии из 75 пациентов умерло 9, в течение года — 24 пациента. Кроме инфекционных осложнений причинами летального исхода также были прогрессия заболевания с развитием кахексии, тяжелая недостаточность кровообращения и нарушения сердечного ритма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя летальность пациентов с ММ, осложненной почечной недостаточностью, остается высокой, на уровне 30%.⁴ Миеломная нефропатия занимает второе место среди причин смерти (после инфекционных осложнений) при ММ.⁷⁰ Усовершенствование процедуры диализа, улучшение сопроводительной

терапии практически нивелировали различия в летальности у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, и у пациентов с додиализной стадией почечной недостаточности. Однако наличие почечной недостаточности любой стадии создает у больных ММ целый ряд проблем, которых нет при нормальной функции почек. Наиболее серьезным является выбор химиотерапии, доз препаратов и сопроводительного лечения.

Морфологический субстрат почечной недостаточности при ММ достаточно разнообразен и включает тубулярную нефропатию (самый частый вариант), AL-амилоидоз, NAMIDD, поражение почек при криоглобулинемии I и II типов, синдром Фанкони, специфическую инфильтрацию миеломными клетками. Важное провоцирующее значение в развитии почечной недостаточности имеет дегидратация, нестабильность гемодинамики и воздействие нефротоксичных препаратов.

ХПН — малообратимое патологическое состояние. Данные о высокой частоте обратимости ХПН при ММ вызывают сомнения и нуждаются в подтверждении. Во-первых, при ММ у 25% пациентов возможно развитие потенциально обратимой острой почечной недостаточности, в т.ч. на фоне хронической.⁷⁰ Во-вторых, общепринятые маркеры почечной функции — эндогенный креатинин и его клиренс у больных ММ, особенно получающих терапию высокими дозами глюкокортикостероидов, могут быть неинформативны.

Пациенты моложе 60 лет с хорошим соматическим статусом, отсутствием тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и химиочувствительной опухолью являются кандидатами для проведения высокодозной терапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками крови. Оптимальная инициальная терапия в этой группе — VAD-подобные курсы. По возможности винкристин желателно заменить на бортезомиб.

У лиц, не являющихся кандидатами для трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток и страдающих терминальной почечной недостаточностью, в качестве стартовой терапии могут применяться схемы с включением алкилирующих препаратов — МР, VMP.

Плазмообмены не влияют на почечную функцию и применяются только в urgentных ситуациях, таких как парапротеинемическая кома. Нефропротективную роль гемодиализа с удалением легких цепей еще предстоит уточнить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rodriguez-Abreu D., Bordoni A., Zuccal E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 3–8.
2. Rajkumar S.V., Kyle R.A. Plasma cell disorders. In: Cecil Textbook of Medicine, 23rd ed. L. Goldman, D. Ausiello (eds.). Philadelphia: Saunders, 2007: 1426–37.
3. Knudsen L.M., Hippe E., Hjorth M. et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma — a demographic study of 1353 patients. *Eur. J. Haematol.* 1994; 53: 207–12.
4. Adam Z., Krejci M., Tichy M. et al. The treatment of renal failure in multiple myeloma. *Vnitř. Lek.* 2009; 55(6): 570–82.
5. Montseny J.K., Meyrier A. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1438–45.
6. Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur. J. Haematol.* 2000; 65(3): 175–81.
7. Bradwell A.R. Serum free light chain analysis, 4th ed. The Binding site Ltd., 2006: 135.

Таблица 1. Эффективность инициальной терапии у 75 пациентов с множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью

Почечная недостаточность	Схема терапии	Общее число пациентов	Результат лечения через 3 мес., n				
			ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессия	Смерть
Терминальная	MP, M2, VMP	36	—	15	16	2	3
Додиализная	VAD, PAD, BD	39	3	19	9	2	6

PAD — бортезомиб, адриамицин, дексаметазон; VAD — винкристин, адриамицин, дексаметазон; BD — бортезомиб, дексаметазон; VMP — бортезомиб, мелфалан, преднизолон; MP — мелфалан, преднизолон; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

8. Huang Zh.-Q., Kirk K. Bence Jones proteins bind to a common peptide segment of Tamm-Horsfall glycoprotein to promote heterotypic aggregation. *J. Clin. Invest.* 1993; 93: 2975–83.
9. Kurusu A., Yamada T., Yamaji K. et al. A case of primary immunoglobulin light chain amyloidosis with a delayed appearance of Bence Jones protein in urine. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9(3): 122–5.
10. Merlini G., Stone M.J. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108(8): 2520–30.
11. Горчаков С.В., Рехтина И.Г., Яцков К.В. и др. Болезнь депозитов моноклональных иммуноглобулинов как редкий вариант поражения почек при множественной миеломе. *Тер. арх.* 2009; 7: 78–82.
12. Kambham N., Markowitz G.S., Appel G.B. et al. Heavy chain deposition disease: the disease spectrum. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 954–62.
13. Daliani D., Weber D., Alexanian R. Light-heavy chain deposition disease progressing to multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 1995; 50: 296–8.
14. Войно-Ясенецкая О.В. Актуальные вопросы клинической морфологии миеломной болезни: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1976: 192 с.
15. Lin J., Markowitz G., Valeri A. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1482–92.
16. Deret S., Chomilier J., Huang D.B. et al. Molecular modeling of immunoglobulin light chains implicates hydrophobic residues in non-amyloid light chain deposition disease. *Protein Eng.* 1997; 10: 1191–7.
17. Ronco P.M., Alyanahyan M.A., Mougenot B. et al. Light chain deposit disease: A model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12(7): 1558–65.
18. Wael L.J., Hareth M.S., Khalid A. Plasma cell dyscrasia: LCDD vs Immunotactoid glomerulopathy. *Saudi J. Kidney Efts. Transplant.* 2008; 19(5): 802–5.
19. Рехтина И.Г., Бирюкова Л.С. Болезни легких цепей. *Нефрол. и диализ* 2005; 7(4): 422–7.
20. Karras A., Noel L.H., Droz D. et al. Renal involvement in monoclonal (type I) cryoglobulinemia: two cases associated with IgG3 kappa cryoglobulin. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 1091–6.
21. Козловская Л.В., Тээай С.В., Малышко Е.Ю. и др. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *Silium medicum* 2002; 4(7).
22. Ma C.X., Lacy M.Q., Rompala J.F. et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004; 104(1): 40–4.
23. Castro R., Sequeira M.J., Sameiro F.M. et al. Percutaneous kidney biopsy: eight years-experience. *Acta Med. Port.* 2004; 17(1): 20–6.
24. Hoitsma A.J., Koene R.A. Drug-induced nephrotoxicity. Aetiology, clinical features and management. *Drug Saf.* 1991; 6: 131–47.
25. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Смоленск, 2008.
26. Bodmer M., Amico P., Mihatsch M. et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with long-term treatment with zoledronate in a myeloma patient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 2366–70.
27. Roussou M., Kastiris E., Migkou M. et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49(5): 890–5.
28. Blade J., Fernandez-Llana P., Bosch Ph. et al. Renal failure in multiple myeloma. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1889–93.
29. Knudsen L.M., Hansen M.T., Hippe E. et al. Renal insufficiency in myelomatosis. Causes and treatment. *Ugeskr. Laeger.* 1993; 155(47): 3823–7.
30. Gregersen H., Ibsen J.S., Nielsen M. Renal insufficiency in myelomatosis. Prognostic factors and survival. *Ugeskr. Laeger.* 1997; 159(22): 3387–92.
31. Alexanian R., Barlogie B., Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150(8): 1693–5.
32. Matsue K., Fujiwara H., Iwama K.I. et al. Reversal of dialysis-dependent renal failure in patients with advanced multiple myeloma: single institutional experiences over 8 years. *Ann. Hematol.* 2009; 83(4): 357–64.
33. Борисов И.А. Хроническая почечная недостаточность. В мире лекарств 1999; 1.
34. Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность. В кн.: *Нефрология*. И.Е. Тареева (ред.). М., 1995; Т. I: 322–79.
35. Boffa J.J., Ying L., Placier S. et al. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: Role of angiotensin II receptor antagonism and metalloproteinases. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1132–44.
36. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–60.
37. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–9.
38. Goldschmidt H., Lannert H., Bommer J. et al. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 301–4.
39. Дядик А.И. Мочевой осадок. *Medicus Amicus* 2002; 3: 8–12.
40. Bergner R., Hoffmann M., Uppenkamp M. et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone containing regimes and the impact of novel agents. *Haematologica* 2008; 93(1): 18–9.
41. Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности. <http://www.rusmg.ru>
42. Cserti C., Haspel R., Stowell C., Dzik W. Light-chain removal by plasmapheresis in myeloma-associated renal failure. *Transfusion* 2007; 47: 511–4.
43. Madore F. Does plasmapheresis have a role in the management of myeloma cast nephropathy? *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2: 406–7.
44. Hutchison C.A., Cockwell P., Reid S. et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 886–95.
45. Sengul S., Zwizinski C., Batuman V. et al. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2002; 62: 1977–88.
46. Sengul S., Zwizinski C., Batuman V. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2003; 284(6): 1245–54.
47. Arimura A., Li M., Batuman V. Potential protective action of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP38) on in vitro and in vivo models of myeloma kidney injury. *Blood* 2006; 107: 661–8.
48. Arimura A., Li M., Batuman V. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma and other diseases by PACAP-38. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1070: 1–4.
49. Sengul S., Li M., Batuman V. Myeloma kidney: toward its prevention — with new insights from in vitro and in vivo models of renal injury. *J. Nephrol* 2009; 22: 17–28.
50. Pineda-Roman M., Tricot G. High-dose therapy in patients with plasma cell dyscrasias and renal dysfunction. *Contrib. Nephrol.* 2007; 153: 182–94.
51. Dimopoulos M.A., Kastiris E., Rosinol L. et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22(8): 1485–93.
52. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6): 2962–72.
53. Huber J.M., Tagwerker A., Heiningner D. et al. The proteasome inhibitor bortezomib aggravates renal ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009; 297(2): 451–60.
54. Kastiris E., Anagnostopoulos A., Roussou M. et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Hematol. J.* 2007; 92(04): 546–9.
55. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D. et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 431–6.
56. Paripati H., Stewart A.K., Cabou S. et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1282–4.
57. Harousseau J.L., Mathiot C., Attal M. et al. Velcade/dexamethasone versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients: updated results of the IFM 2005/01 trial. *Blood* 2007; 110: 827–32.
58. Knudsen L.M., Nielsen B., Gimsing P., Geisler C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur. J. Haematol.* 2005; 75(1): 27–33.
59. Parikh G.C., Amjad A.I., Saliba R.M. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(7): 812–6.
60. Pineda-Roman M., Tricot G. High-dose therapy in patients with plasma cell dyscrasias and renal dysfunction. *Contrib. Nephrol.* 2007; 153: 182–94.
61. Pasquali S., Cagnoli L., Rovinetti C. et al. Plasma exchange therapy in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. *Int. J. Artif. Organs* 1985; 8(2): 27–30.
62. Clark W.F., Stewart A.K., Rock G.A. et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 777–84.
63. Gertz M.A. Managing myeloma kidney. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143(11): 835–7.
64. Rahman T., Harper L. Plasmapheresis in nephrology: an update. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15(6): 603–9.
65. De Roos A.J., Baris D., Weiss N.S., Herrinton L. Epidemiology of multiple myeloma. In: *Myeloma: Biology and Management*, 3rd ed. J.S. Malpas, D.E. Bergsagel, R.A. Kyle, K.C. Anderson (eds.). Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2004: 117–57.
66. Рехтина И.Г., Рыжко В.В., Чавынчек Р.Б., Бирюков Л.С. Проблемы лечения и выживаемость больных с множественной миеломой на программном гемодиализе. *Тер. арх.* 2007; 8: 9–13.
67. Takagi K., Kin K., Itoh Y. et al. Human alpha 1-microglobulin in various body fluids. *J. Clin. Pathol.* 1980; 33: 786–91.
68. Ward R.A. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16(8): 2421–30.
69. Hutchison C.A., Cook M., Heyne N. et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): A randomised control trial. *Trials* 2008; 9: 55.
70. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парпротеинемические гемобластозы: Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей. В кн.: *Руководство по гематологии*. А.И. Воробьев (ред.). Тверь: Триада, 2003: 6–23.

Опыт лечения грибовидного микоза и синдрома Сезари в зависимости от стадий заболевания. Результаты собственных исследований и обзор литературы

Ю.Е. Виноградова, Н.Н. Цыба, Е.А. Гилязитдинова, И.Н. Луценко, И.Б. Капланская, Р.С. Самойлова, А.И. Воробьев

Principles of treating the mycosis and syndrome Sezary depending on disease stages: Own data and review of literature

Yu.E. Vinogradova, N.N. Tzuba, E.A. Gilazitdinova, I.N. Lutsenko, I.B. Kaplanskaya, R.S. Samoilova, A.I. Vorobiev

SUMMARY

Results of treating a group of patients with T-cell skin lymphoma are presented in article. The diagnosis mycosis fungoides (MF) established in 48 patients (24 men and 24 women). The median of age 52 years (26–77 years). The diagnosis syndrome Sezary (SS) established in 20 patients (men 12, women — 8). The median of age was 61 year (23–87 years).

Half of patients have arrived under supervision of our clinic with III–IV stages of disease. Cytostatic therapy does not lead to radical treatment. The positive result of treatment consists in reception of complete or partial remission or stabilization of illness within several months or years and improvement of quality of life of patients.

The median follow up of patients with MF makes 85 months, at patients with SS 60 months. The median of survives of patients with MF makes 199.2 months, at patients with SS — 75.3 months.

The carried out researches in patients of the presented group have shown, that early application of intensive chemotherapy is irrational, as quite often leads to septic complications Alpha interferon (IFN- α) is one of the most active biological agents in therapy MF and SS, especially in the first stages of disease. IFN- α can be applied as monotherapy or in a combination to beam therapy, retinoids and cytostatics.

Keywords:

cutaneous T-cell lymphoblastic lymphoma, mycosis fungoides, syndrome Sezary, alpha interferon.

Hematology Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: jvinogr@blood.ru

Принято в печать: 2 ноября 2009 г.

РЕФЕРАТ

В статье представлены результаты лечения группы пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи. Диагноз грибовидного микоза (ГМ) установлен у 48 пациентов (24 мужчины и 24 женщины). Медиана возраста 52 года (26–77 лет). Диагноз синдрома Сезари (СС) установлен у 20 пациентов (12 мужчин, 8 женщин). Медиана возраста 61 год (23–87 лет).

50% пациентов поступили под наблюдение нашей клиники с III–IV стадией заболевания. Радикального излечения с помощью цитостатической терапии достичь не удалось, но наблюдалось уменьшение признаков болезни в течение нескольких месяцев или лет (полная ремиссия или частичная ремиссия либо стабилизация заболевания без прогрессирования) при улучшении качества жизни. Медиана наблюдения у пациентов с ГМ составляет 85 мес., у пациентов с СС 60 мес., медиана выживаемости — 199,2 и 75,3 мес. соответственно.

Проведенные исследования у пациентов представленной группы показали, что раннее применение интенсивной химиотерапии нерационально, т.к. нередко приводило к септическим осложнениям, которые стали причиной летального исхода у 50% умерших пациентов. Альфа-интерферон (ИФН- α) является одним из наиболее активных биологических агентов в терапии ГМ и СС, особенно в первых стадиях заболевания, и может применяться в качестве монотерапии или в сочетании с лучевой терапией, ретиноидами и цитостатическими препаратами.

Ключевые слова

Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, синдром Сезари, полихимиотерапия, альфа-интерферон.

ВВЕДЕНИЕ

Кожные Т-клеточные лимфомы (КТКЛ) являются неоднородной группой лимфатических опухолей. Грибовидный микоз (ГМ) и синдром Сезари (СС) представляют самые распространенные варианты КТКЛ — более 60%. Они характеризуются эпидермотропизмом, наличием в местах поражения Т-лимфоцитов среднего размера с cerebriformными ядрами, с мембранными маркерами CD4+/CLA+/CCR4+, при уменьшении либо отсутствии CD7 и/или CD26 на их поверхности. По происхождению опухолевые клетки принадлежат к Т-хелперам 2-го типа (Th2). При их накоплении в коже происхо-

дит перепроизводство интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10), свойственных Th2-лимфоцитам, и нарушение регуляции межклеточного взаимодействия в области поражения.^{1,2}

При ГМ и СС клинические и гистопатологические параметры отличаются выраженной вариабельностью. Классификация кожных лимфом неоднократно пересматривалась в связи с выделением новых нозологических форм и их вариантов (Т-, НК- и В-клеточные кожные лимфомы, хронические и агрессивные, первичные и вторичные). Новая классификация первичных кожных лимфом, предложенная ВОЗ (2008) и Европейской ассоциацией по исследованию и лечению рака

(2005–2007), включает более 30 форм и вариантов первичных кожных лимфатических опухолей, разграниченных не только по морфологическим, но и иммуноморфологическим и молекулярно-генетическим параметрам. Наиболее изучены среди КТКЛ остаются ГМ и СС.³⁻⁸

ГМ и СС составляют около 1% всех неходжкинских лимфом. Средний возраст при выявлении — 57 лет, соотношение мужчин и женщин 2:1.^{6,9,10} Заболеваемость составляет 0,36–0,9 случая на 100 000 населения. Количество неходжкинских лимфом удвоилось за прошлые два десятилетия, и предполагается, что указанное количество ГМ и СС занижено.¹¹

Выживаемость при ГМ и СС зависит от стадии заболевания. Исследования показали, что 5-летней выживаемости достигает 80–90% пациентов, имевших I стадию заболевания ГМ, 60–70% — во II стадии, 40–50% — в III стадии, 25–35% — в IV стадии. Прогноз для больных с генерализованными поражениями кожи и внутренних органов плохой: медиана выживаемости составляет 1–2,5 года.^{9,12,13} СС относится к агрессивным лимфомам. Пациенты с СС имеют более плохой прогноз, только приблизительно 30% пациентов остаются в живых более 5 лет после установления диагноза.^{12,14}

Анализ, проведенный в Раковом центре в Хьюстоне (MD Anderson Cancer Center) за 20 лет, показал, что СС наблюдался у 10,3% пациентов с КТКЛ.¹⁴ Медиана их возраста составляла 63 года (26–90 лет), соотношение мужчин и женщин — 1,3:1. Медиана выживаемости при СС составляла 5,1 года (0,4–18,6 года). Выживаемость резко ухудшалась при значительном лейкоцитозе, который является важным прогностическим фактором. При лейкоцитозе более $10 \times 10^9/\text{л}$ и повышенной активности лактатдегидрогеназы медиана выживаемости сокращалась до 2,4 года.¹⁵

Результаты лечения ГМ и СС пока остаются неудовлетворительными, особенно в первично резистентных случаях. Принципы лечения, разработанные к 2000 г.^{8,15} и состоящие в применении местных и системных воздействий в зависимости от стадии заболевания, в настоящее время во многом подвергаются пересмотру.¹⁶⁻¹⁸ Хотя лечение КТКЛ по-прежнему зависит от стадии заболевания, оно включает все более широкий набор противоопухолевых средств: местные и системные цитостатические препараты, различные виды лучевой терапии, интерфероны, ретиноиды, интерлейкины, моноклональные антитела. Лечение улучшает качество жизни, приводит к полной или частичной клинической ремиссии на различное время, но не увеличивает ее продолжительность.^{18,19}

В представленной работе проведен анализ эффективности лечения и качества жизни у 68 пациентов с ГМ и СС, поступивших под наблюдение в ГНЦ РАМН в течение 7 лет (2000–2007 гг.). Клинико-диагностические критерии для верификации диагноза были представлены нами в предыдущей работе.²⁰

Материалы и методы

В исследуемой группе наблюдалось 68 пациентов (36 мужчин и 32 женщины). Диагноз ГМ установлен у 48 пациентов. Среди них — 24 мужчины и 24 женщины. Медиана возраста составила 52 года (26–77 лет). Диагноз СС установлен у 20 пациентов (12 мужчин, 8 женщин). Медиана возраста — 61 год (23–87 лет). Соотношение мужчин и женщин в общей группе КТКЛ составило 1,12:1, что является наиболее низким показателем среди имеющихся в доступной литературе (обычно приводимое соотношение, по литературным данным, от 2:1 до 1,4:1).

Среди больных с грибовидным микозом Ia стадия определена только у 2 пациентов. Очевидно, это связано с тем, что эти пациенты наблюдаются обычно у дерматологов с различными диагнозами и не направляются к гематологу. IIa стадия

обнаружена у 15 больных, IIb стадия — у 8, III стадия — у 14 и IV стадия — у 9 пациентов. В течение динамического наблюдения у 4 пациентов был констатирован переход из II в III–IV стадию заболевания. Почти 50% пациентов поступили под наблюдение нашей клиники с поздними стадиями болезни.

Среди 20 пациентов с СС у 5 установлена III стадия заболевания, у 15 — IV стадия.

Основные методы исследования при установлении диагноза:

1. Клинические и демографические.
2. Морфологические исследования биопсии кожи, увеличенного лимфоузла и трепанобиопсии.

В ранней стадии болезни нередко требовались повторные биопсии в связи с трудностями морфологической диагностики.

Антигенные маркеры опухолевых клеток определялись с помощью иммуногистохимических методов (ИГХ) исследования кожи и костного мозга. У части пациентов проводилось иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, лимфоузлов и костного мозга с помощью проточной цитометрии или люминесцентной микроскопии.

При ИГХ-исследовании определялось наличие антигенов CD45RO, CD3, CD43, CD20, CD4, CD8, CD7, CD25, CD30, ALK, Ki-67, Granzyme B. Использовались моноклональные антитела (МКАТ) фирмы Dakopatts (Копенгаген, Дания).

Главными диагностическими признаками служили пролиферация лимфоидных клеток через базальную мембрану эпидермиса и концентрация лимфоцитов CD4+ с cerebriformным ядром (клетки Сезари) вокруг клеток Лангерганса в эпидермисе. Проводился поиск патологических лимфоцитов с иммунофенотипом (ИФТ) CD4+, CD7– в периферической крови и костном мозге.

Проточная цитофлюориметрия клеток крови проводилась с помощью двухцветной проточной цитометрии с МКАТ фирмы Becton Dickinson Immunocytometry Systems (BDIS, США). ИФТ у ряда больных определялся с помощью люминесцентной микроскопии с МКАТ фирм Dako (Дания) и Becton Dickinson Immunocytochemistry Systems (США).

Определение T-клеточной клональности проводили по реаранжировкам гена γ -цепи T-клеточного рецептора с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом конформационного полиморфизма одноцепочечных продуктов (SSCP) в образцах замороженной ткани.

Диагноз КТКЛ у всех пациентов, включенных в исследование, был подтвержден проведенными молекулярно-генетическими и ИГХ-исследованиями.

Методы лечения включали интерфероны, ретиноиды, цитостатические препараты, различные виды лучевой терапии, интерлейкины, моноклональные антитела (онтак, алемтузумаб), ингибитор гистон деацетилазы (депсипептид).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подробный анамнез и анализ медицинских документов, полученных из других лечебных учреждений, позволили уточнить длительность заболевания и характер его течения у большинства пациентов.

Медиана длительности наблюдения от первых постоянных признаков заболевания до установления диагноза ГМ и начала лечения составляла 60 мес. У пациентов, наблюдавшихся длительный срок (от 3 до 247 мес.) без лечения, проявления болезни нередко не доставляли пациенту больших неприятностей (отсутствовал мучительный зуд, пятна не располагались на открытых частях тела), что приводило к отсутствию потребности в специфическом лечении или уклонении от лечения. После установления диагноза 4 пациента в тече-

ние 1–4 лет не получали лечения в связи с отказом от него. В этот период отсутствовали признаки прогрессирования заболевания. В отдельных случаях, обычно после проведения курса недостаточно эффективной терапии, пациенты в течение года и более никаких специфических средств не получали, и при этом не наблюдалось ухудшения клинических проявлений заболевания и качества жизни. Размер и интенсивность окраски пятен в течение периода наблюдения изменялись волнообразно с эффектом временной регрессии.

Иногда болезнь прогрессировала достаточно рано, при этом уже на первом этапе проявлялись не только пятна, но и бляшки и даже опухоли. Появление опухолей и эритродермии, даже без вовлечения органов и лейкемизации, резко укорачивает срок жизни и требует более раннего начала терапии. К таким вариантам течения было отнесено 6 случаев ГМ.

Медиана наблюдения в период проведения различных методов лечения в исследуемой группе ГМ составляла 30 мес. (от 3 до 122 мес.). Медиана общего периода наблюдения пациентов с ГМ составляла 96 мес. (8–264 мес.) (табл. 1).

СС проявляется эритродермией и лимфаденопатией с самого начала заболевания, а также присутствием опухолевых клеток в периферической крови. В начальных стадиях заболевания количество клеток Сезари может быть невелико — до 10% общего количества лимфоцитов. В дальнейшем уровень лейкемизации с наличием в крови опухолевых клеток с церебриформными ядрами (клетки Сезари), как правило, нарастает.

Период наблюдения от первых признаков заболевания до установления диагноза СС был существенно короче, чем при ГМ — медиана 32 мес. (4–70 мес.). Период наблюдения и лечения после установления диагноза также был существенно короче — медиана 18 мес. (1–85 мес.). Медиана общего периода наблюдения болезни составляла 60 мес. (6–123 мес.) (см. табл. 1).

Оценка эффективности лечения при ГМ и СС представляет большую проблему. Попытки рандомизированных исследований были нами проведены, но не увенчались успехом. Они заключались в участии в международных протоколах по проведению II фазы клинических испытаний таких препаратов, как денилейкин (онтак — интерлейкин-2 в комплексе с токсином дифтерии) и депсипептид. Следует отметить, что и в международных протоколах соотношение исследуемых и контрольных случаев составляло не 1:1, а 4:1 или 5:1 с учетом редкой встречаемости КТКЛ. Можно сразу отметить, что изолированное применение биологически активных субстанций (онтак, депсипептид) в качестве монотерапии у 8 пациентов не продемонстрировало выраженного противоопухолевого эффекта, что, возможно, связано с недостаточно обоснованным отбором больных. В настоящее время отбор пациентов для лечения препаратом онтак должен быть вза-

имосвязан с наличием рецептора интерлейкина-2 (CD25) на клетках опухоли.

Большинство пациентов с ГМ и СС получали различные виды лечения в зависимости от стадии заболевания и эффекта терапии. Оценить эффективность каждого препарата и изолированное его влияние на выживаемость не представляется возможным. Поэтому в настоящем исследовании сделана попытка определить, какое влияние на качество жизни и выживаемость оказывают различные методы противоопухолевого воздействия.

Применение интерферонов (реаферон, роферон А, интрон А). Наиболее часто применялась следующая схема лечения: альфа-интерферон (ИФН- α) в дозе 3 млн ЕД подкожно ежедневно в 1-й месяц, затем 3 млн ЕД через день в последующие месяцы длительно — год и более. Оценка эффекта проводилась через 1 и 3 мес. Эффект заключался в полной ремиссии (ПР), частичной ремиссии (ЧР) или стабилизации болезни (СБ), т.е. отсутствии прогрессирования. В зависимости от полученного эффекта лечение ИФН- α продолжалось в той же или увеличенной дозе (в 2–3 раза) либо с присоединением одного из цитостатиков (лейкеран 2 мг/сут, метотрексат 15 мг/м² 1 раз в неделю, циклофосфамид 50 мг/м² в сутки). Обычно цитостатический препарат назначали в случае, когда после некоторого периода заметного улучшения на фоне лечения ИФН- α (1–3 мес.) наблюдалось замедление или прекращение эффекта и возникала необходимость в дополнительном воздействии. ИФН- α применялся у 25 пациентов с диагнозом ГМ и у 8 — с СС. Эффект в виде ПР или ЧР отмечен у 18 пациентов с ГМ и 2 — с СС. СБ в виде отсутствия ухудшения и прогрессирования определялась в 6 случаях ГМ и 4 — СС. В 1 случае ГМ и 2 — СС эффект отсутствовал (табл. 2 и 3, рис. 1).

Медиана длительности наблюдения в этой группе составляла 9 мес. (4–60 мес.). Необходимость перехода на другие виды лечения в связи с неэффективностью и/или прогрессией заболевания возникла у 7 пациентов с ГМ и 3 — с СС. Летальных исходов и серьезных осложнений в период лечения ИФН- α не наблюдалось. (см. табл. 2 и 3, рис. 1).

Лечение ИФН- α в обычных дозах практически не ухудшало качества жизни (незначительно выраженный гриппоподобный синдром в 1/3 случаев).

Следует отметить, что лечение ИФН- α применялось независимо от стадии заболевания, т.к. показало свою эффективность во всех стадиях, в т.ч. в III–IV стадиях.

Далее приведены примеры положительного действия ИФН- α в случаях СС и ГМ, резистентных ко многим видам цитостатической и сочетанной терапии.

Пациентка С., 44 года. Диагноз: СС IV стадия. При исследовании выявлено типичное для СС поражение кожи. ИФТ опухолевых клеток: CD2+, CD3+, CD4+,

Таблица 1. Медианы наблюдения и причины летальности у пациентов с грибовидным микозом и синдромом Сезари

Стадия заболевания	n	Медиана наблюдения, мес.			Летальные исходы, n		
		До лечения	До и во время лечения	Всего	От прогрессии болезни	От септических осложнений	От других причин
Грибовидный микоз							
I-IIa	17	60	96	—	—	—	—
IIb	8	56	85	1	—	1	—
III	14	95	148	5	—	4	1
IV	9	51	72	4	4	—	—
Всего...	48	60	113	10	4	5	1
Синдром Сезари							
III	5	26	52	4	—	2	2
IV	15	32	60	4	4	—	—
Всего...	20	32	60	8	4	2	2

Таблица 2. Эффект различных видов терапии грибовидного микоза

Вид терапии	n	Эффект терапии (ПР + ЧР + СБ)	Отсутствие эффекта	Осложнения гематологические	Осложнения септические
ИФН- α	25	24 (96%)	1	0	0
Монохимиотерапия	21	16 (76%)	5	0	0
Ретиноиды	3	3	0	0	0
Антитела	4	2	2	0	1
Полихимиотерапия	21	12 (57%)	9	4	7
PUVA	10	10	0	0	0
Лучевая терапия	4	4	0	0	0

Таблица 3. Эффект различных видов терапии синдрома Сезари

Вид терапии	n	Медиана длительности эффекта (ПР + ЧР + СБ)	Отсутствие эффекта	Осложнения гематологические	Осложнения септические
ИФН- α	8	6	2	0	0
Монохимиотерапия	12	9 (75%)	3	0	0
Ретиноиды	3	2	1	0	0
Антитела	2	2	0	0	0
Полихимиотерапия	13	8 (61%)	5 (38%)	4	8
Лучевая терапия	2	2	0	0	0

CD5+, CD7-, CD8-. Больна в течение 4 лет — быстрое распространение пятен вплоть до эритродермии в течение первых 5–6 мес. В течение года стал нарастать лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз (лимфоидные клетки с церебриформными ядрами). В трепанобиоптате — картина специфического поражения костного мозга.

В течение первых 6 мес. лейкоциты периферической крови достигли $40-60 \times 10^9/\text{л}$. Лечение: 1-й год заболевания — метотрексат 20 мг 1 раз в неделю и преднизолон 20 мг/сут с положительным ответом в течение 6 мес. (уменьшился кожный зуд, ярко-красная кожа значительно побледнела). Ухудшение на фоне лечения. Проведено лечение (2-й год заболевания) малыми дозами алемтузумаба (по 10 мг 3 раза в неделю) с положительным эффектом: ПР в течение 6 мес. — исчезновение лимфоцитоза и кожных проявлений. При рецидиве на 3-м году заболевания повторное лечение алемтузумабом с меньшим эффектом — СБ. Был добавлен лейкокеран 2 мг/сут и ИФН- α 3 млн ЕД/сут. Положительный эффект от сочетания препаратов заключался в ЧР и дальнейшей стабилизации процесса в течение года. Через год констатирована резистентность к алемтузумабу. Далее на фоне продолжения лечения ИФН- α проведено 2 курса лечения проспидином, 6 сеансов PUVA-терапии, экстракорпоральный фотоферез, полихимиотерапия (ПХТ) — все курсы с кратковременным (не более месяца) эффектом. Несколько попыток прекращения лечения или даже уменьшения дозы ИФН- α (до 3 млн ЕД через день) быстро приводили как к резкому ухудшению кожных проявлений болезни, так и нарастанию лейкоцитоза. В настоящее

время на фоне продолжения лечения ИФН- α больной добавлен 6-меркаптопурин, весаноид (АТРА) 40 мг/сут и талидомид 100 мг/сут с положительным эффектом в виде СБ без нарастания лейкоцитоза и кожных проявлений в течение 3 мес.

Таким образом, у больной констатирована толерантность к целому ряду цитостатических препаратов и алемтузумабу, но ИФН- α продолжает оказывать сдерживающее действие, позволяя существенно увеличить время выживания (4 года) по сравнению со среднестатистическим свойственным IV стадии СС (17 мес.).

Пациент К., 68 лет. Диагноз ГМ IIb стадии. Болен 7 лет. В первые 2 года зудящие пятна периодически регрессировали без лечения или после применения кортикостероидных мазей. Диагноз ГМ IIa стадии установлен через 1,5 года на основании клинических проявлений и ИГХ-исследования (ИФТ опухолевых клеток: CD3+, CD4+, CD8-, CD7-, CD30-).

В конце 2-го года в связи с распространением процесса (около 40% кожи) пациент получал метотрексат 22,5 мг 1 раз в неделю в течение 2 мес., затем циклофосфан 0,2 г через день 2 мес. Положительный эффект получен не был. Далее проводилось лечение препаратом онтак (денилейкин) — 3 курса. Лечение прекращено из-за отсутствия эффекта. Далее больной получал ПХТ — 3 курса по программе СМС (2-CdA — кладрибин 0,12 мг/кг 3 дня, митоксантрон 10 мг/м² 1 день, циклофосфан 650 мг/м² 1 день). Эффект не был достигнут. Лечение по протоколу препаратом депсипептид (3 курса) было прекращено из-за прогрессирования заболевания. Курс лечения алемтузумабом (1,5 мес.) также не привел к заметному эффекту и был прекращен.

На 3-м году заболевания был назначен ИФН- α 3 млн ЕД ежедневно, затем — через день. Получен положительный эффект — ЧР. Лечение ИФН- α продолжается в течение 5 лет. При появлении признаков прогрессирования к лечению был добавлен лейкокеран (длительность СБ — 1,5 года). Далее был назначен метотрексат, затем — 6-меркаптопурин. СБ продолжалась в течение 2,5 года. При попытке отмены ИФН- α отмечалось быстрое увеличение в размере пятен и бляшек с изъязвлением. Качество жизни на фоне лечения снижено немого.

Таким образом, у пациента отсутствовал реальный эффект от монотерапии биологически активными препаратами (онтак, депсипептид, алемтузумаб), от цитостатической монохимиотерапии (МХТ) и ПХТ. СБ поддерживается с помощью

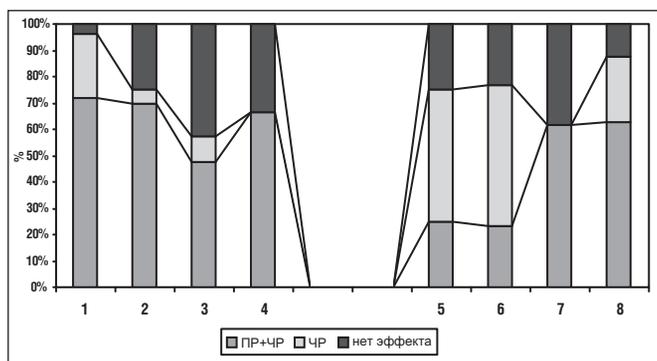


Рис. 1. Эффект различных методов лечения грибовидного микоза (1–4) и синдрома Сезари (5–8): 1, 5 — ИФН- α ; 2, 6 — монохимиотерапия; 3, 7 — полихимиотерапия; 4, 8 — экстрагенномные воздействия

сочетания ИФН- α с цитостатической МХТ в течение длительного времени (3,5 года).

Применение МХТ. МХТ использовалась в различной последовательности — на первом этапе лечения чаще проспидин 3 г на курс ($n = 16$), лейкеран 2 мг/сут ($n = 12$) или метотрексат 15–25 мг в неделю ($n = 13$). В качестве единственного метода МХТ применялась у 21 пациента с ГМ и 12 — с СС. Улучшение в виде длительной ($> 1,5$ года) ПР после приема метотрексата наблюдалось только у 1 пациента с Ia стадией ГМ. Короткие (2–4 мес.) клинические ПР после применения каждого из препаратов наблюдались у 5 пациентов с ГМ и 3 — с СС. ЧР отмечена у 9 больных ГМ и 7 — СС, но длительность улучшения не превышала 1–4 мес. Отсутствие эффекта наблюдалось у 5 пациентов с ГМ и 3 — с СС. При ухудшении обычно использовались другие цитостатические средства, в т.ч. циклофосфан или 6-меркаптопурин, или проводилась ПХТ. Оценить длительность эффекта МХТ по каждому препарату не представляется возможным, т.к. последовательность, длительность и количество курсов были различными. В целом медиана времени наблюдения, когда больные ГМ лечились в режиме МХТ последовательно одним из перечисленных выше цитостатических препаратов, составляла 10 мес. (от 3 до 40 мес.). Медиана наблюдения у пациентов с СС, которые лечились в режиме МХТ, составляла 12 мес. (3–60 мес.). Летальные исходы ($n = 2$) были от заболеваний, не связанных с прогрессией КТКЛ или септическими процессами. Переносимость курсов была хорошей, и качество жизни пациентов не ухудшалось. Ниже приводим пример длительного использования МХТ.

Пациентка М., 53 года. Диагноз при поступлении: ТКЛК (синдром Сезари) IV стадии. ИФТ: CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7–, CD8–. До поступления лечилась по поводу СС в течение 6 лет курсами метотрексата с преднизолоном. Высокого лейкоцитоза не наблюдалось в течение 5 лет. Перед поступлением в нашу клинику в течение 2 мес. получала циклоsporин А (Сандимун). При поступлении: тотальная эритродермия, вовлечение периферических лимфоузлов, печени и легких, высокий лейкоцитоз (68×10^9) с наличием клеток Сезари.

В биоптате кожи выявлена диффузная инфильтрация плотно лежащими лимфоидными клетками среднего и большого размера с неправильной формы ядрами, со значительной примесью эозинофильных гранулоцитов и плазмочитов. Местами инфильтрация разрушает базальную мембрану эпидермиса и проникает в него. В периферической крови клетки, имеющие фенотип CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7–, CD8–, составляют 94%. В трепанобиоптате определялись небольшие скопления лимфоидных клеток типа малых лимфоцитов. В миелограмме — 8,4% лимфоцитов.

Больная получала химиотерапию по программе FM (флударабин 50 мг в течение 5 дней, митоксантрон 10 мг в 1-й день).

На фоне лечения прогрессировали кожные проявления, появились септические осложнения, которые не удалось купировать.

Представленный случай свидетельствует, что длительное применение МХТ в III–IV стадии болезни позволило пациентке находиться в состоянии ПР или ЧР в течение 5 лет до наступления периода прогрессирования, сопровождающегося высоким лейкоцитозом.

Эффект **биологически активных препаратов** в данной работе подробно не рассматривается из-за статистически недостаточного количества пациентов для достоверных выводов.

Ретиноиды (таргретин) в качестве единственного метода лечения использовались редко — 6 пациентов с ГМ и СС. Положительный эффект наблюдался в течение 2–3 мес. Прием

производных ретиноевой кислоты (таргретин 300 мг внутрь ежедневно) привел к положительному, но не длительному эффекту (ЧР) у 2 из 3 пациентов с ГМ и 2 из 3 — с СС. Препарат известен с 1990-х годов, но до сих пор не зарегистрирован в РФ, поэтому небольшой опыт не дает возможности полностью оценить положительные и отрицательные свойства этого перспективного препарата.^{21,22}

Моноклональное антитело (анти-CD52) алемтузумаб (Кэмпас) в качестве монотерапии (по 10 мг п/к 3 раза в неделю) применялось у 4 пациентов с ГМ и 2 — с СС. Эффект был положительным, вплоть до клинической ПР у 2 больных ГМ и 2 — СС. У оставшихся 2 пациентов с ГМ эффект от алемтузумаба полностью отсутствовал. Следует отметить, что длительность ПР после прекращения лечения составляла 2–4 мес., после чего наступал рецидив. Добавление лейкерана или метотрексата к лечению алемтузумабом удлиняло период улучшения до 6–12 мес., но и у этих больных через 1–1,5 года наступала резистентность к лечению алемтузумабом. (Резистентность появилась у 2 из 3 пациентов, лечившихся сочетанием препаратов.) Переносимость курсов и качество жизни при использовании алемтузумаба в указанном выше режиме были удовлетворительными. Алемтузумаб применялся также в составе ПХТ (А-СНОР-14).

Применение ПХТ. ПХТ использовалась у 21 пациента с ГМ и 13 — с СС. Наиболее часто применяемые курсы А-СНОР-14 с алемтузумабом, СНОР-21 (циклофосфан 750 мг/м² в/в в 1-й день, адриамицин, 50 мг/м² в/в в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м² в/в в 1-й день, преднизолон 100 мг внутрь в 1–5-й день, перерыв с 6-го по 21-й день или с 6-го по 14-й день в курсе А-СНОР-14). Использовались также FMC (флударабин 25 мг/м² в/в в 1–3-й день, митоксантрон 10 мг/м² в/в в 1-й день, циклофосфан 650 мг/м² в/в в 1-й день), Pgmase-Cytabom (циклофосфан 650 мг/м² в/в в 1-й день, адриамицин 25 мг/м² в/в в 1-й день, преднизолон 60 мг/м² внутрь с 1-го по 14-й день, этопозид 120 мг/м² в/в в 1–2-й день, винкристин 1,4 мг/м² в/в в 8-й день, метотрексат 120 мг/м² в/в в 8-й день, цитарабин 100 мг/м² в/в в 8-й день, блеомицин 5 мг/м² в/в в 8-й день, лейковорин 100 мг в 9–10-й день).

Хороший эффект (клиническая ПР) наблюдался у 6 пациентов с ГМ и 3 — с СС. Кратковременный эффект или ЧР отмечены у 6 больных ГМ и 5 — СС. Длительность эффекта была различной — от 2 до 6 мес. Выраженный эффект от ПХТ отсутствовал у 9 больных ГМ и 5 — СС. У этих пациентов обычно наблюдалось уменьшение опухолевых проявлений во время курса или сразу после него, но к концу перерыва признаки заболевания вновь появлялись или усиливались. Смена лечения на другой протокол ПХТ обычно не приводила к заметному и длительному улучшению (см. табл. 2 и 3, рис. 1).

Проведен подробный анализ всех случаев применения ПХТ. Оказалось, что у ряда пациентов отсутствие эффекта от ПХТ наблюдалось при наличии у них IIb и III стадий заболевания. При этом четких указаний на трансформацию процесса выявлено не было, т.е. не обнаружено крупных клеток в биоптате, Ki-67+ не более 5%, отсутствовали маркеры активации на опухолевых клетках (CD25, CD30). Дальнейшее назначение поддерживающей терапии интерфероном и/или цитостатиками в режиме монотерапии у этих пациентов не приводило к ухудшению процесса, а чаще, наоборот, способствовало улучшению показателей. У отдельных пациентов сразу или через короткий срок после применения ПХТ развились септические процессы, приведшие к летальному исходу, притом что противоопухолевый эффект был выражен слабо, такой исход наблюдался у 2 пациентов с СС после курсов FMD, у 1 пациента с СС после курса А-СНОР (14-дневный с алемтузумабом) и у 1 пациента с ГМ после курса Pgmase-Cytabom.

Положительный эффект от ПХТ (ПР) отмечен у 3 пациентов с крупноклеточной трансформацией процесса. Следует отметить, что у 3 больных ГМ трансформация наблюдалась в виде локального опухолевого роста. Проведение ПХТ по программе А-СНОР-14 способствовало исчезновению локальных опухолей, но обычные проявления ГМ в виде пятен и бляшек в других областях кожи реагировали на ПХТ слабо и потребовали дальнейшей длительной поддерживающей терапии (ИФН- α + МХТ), приведшей к компенсации процесса через 2–3 мес. При трансформации процесса (рис. 2) в более агрессивный (появление крупных атипичных клеток в периферической крови с высоким уровнем Ki-67) 3 пациентам назначалась ПХТ с положительным, хотя и кратковременным эффектом.²⁴

Анализ причин летальных исходов показал, что от прогрессирования заболевания умерло 8 пациентов (4 — с ГМ и 4 — с СС), все с IV стадией. Непосредственной причиной смерти был сепсис у 3 больных ГМ и у 4 — СС, который протекал на фоне прогрессирования болезни. Только 1 пациент с ГМ умер непосредственно от прогрессирования процесса. Вне прогрессирования заболевания, главным образом от септических осложнений после курсов ПХТ или вскоре после их окончания, умерло 5 больных ГМ и 2 — СС, из них 4 больных с III стадией и 1 — со IIb стадией. От причин, не связанных с заболеванием (нарушение мозгового кровообращения, автомобильная авария), умерло 3 пациента (1 — с ГМ и 2 — с СС).

В группе 48 пациентов с ГМ летальность составляла 24%. Медиана наблюдения у пациентов с ГМ составила 85 мес. (8–282 мес.). Среди умерших медиана наблюдения — 77 мес. (8–252 мес.). Медиана наблюдения среди продолжающих лечиться пациентов — 96 мес. (5–249 мес.).

Среди 20 пациентов с СС летальность составила 40%. Медиана наблюдения среди умерших пациентов с СС составила 61 мес. (6–94 мес.). Среди продолжающих лечиться пациентов медиана наблюдения — 60 мес. (5–201 мес.).

Выживаемость больных ГМ и СС представлена на рис. 3. Медиана выживаемости у пациентов с ГМ составляет 199,2 мес., у пациентов с СС — 75,3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые достижения молекулярной биологии и иммунологии привели не только к существенному улучшению диагностики, но и появлению новых патогенетически обоснованных подходов к терапии ряда гематологических опухолей.

В настоящее время доказано, что опухолевый клон Т-клеток при ГМ и СС возникает в пределах нормальной кожи и может достаточно долго существовать в ней без выхода в экстрадермальные области. Клоновая природа опухолевых лимфоцитов при ГМ и СС доказывается с помощью ПЦР-реакции, выявляющей моноклональную реаранжировку генов β - или γ -цепей Т-клеточного рецептора.^{25,26}

Опухолевые лимфоциты при ГМ и СС определенным образом располагаются в эпидермисе и верхних слоях дермы. Специфические гистопатологические изменения состоят в расположении опухолевых Т-клеток вокруг дендритных клеток Лангерганса и привлечении в места опухолевого роста других клеток микроокружения (лимфоцитов, эозинофилов, макрофагов).²⁷

Опухолевые Т-клетки больных ГМ и СС экспрессируют рецепторы, свойственные Th2-лимфоцитам с наличием антигенов CLA и CCR4. Th2-лимфоциты, накапливаясь в эпидермисе и дерме, синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10. Уровень этих интерлейкинов, определяемый по мРНК, оказался увеличенным в клинически вовлеченной коже даже на ранних

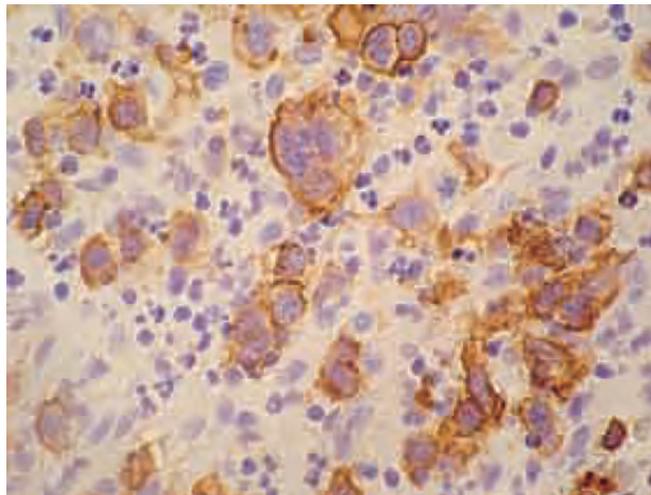


Рис. 2. Появление активационного маркера CD30 при трансформации грибовидного микоза. $\times 60$

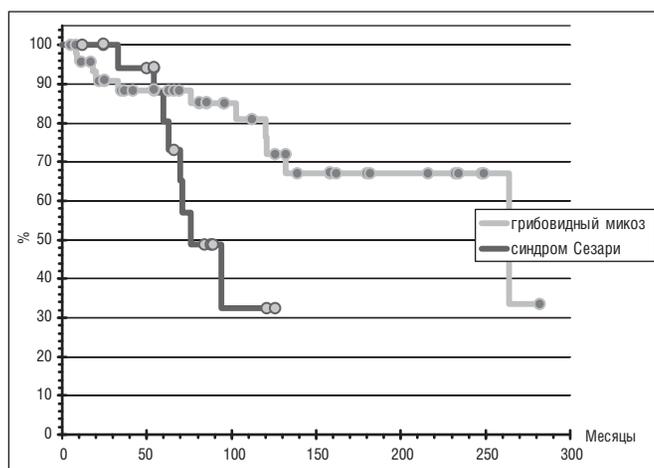


Рис. 3. Выживаемость в исследуемой группе пациентов с грибовидным микозом и синдромом Сезари

стадиях заболевания, а уровень мРНК ИЛ-10 повышался параллельно с ростом опухолевого инфильтрата Т-клеток.²⁸

Способность клеток микроокружения удерживать опухолевый клон в пределах кожи, препятствуя генерализации процесса, определяет длительность существования клона в коже без тенденции к прогрессированию и даже с периодической регрессией опухолевых проявлений. Это свидетельствует о необходимости и перспективности применения таких методов лечения, которые не будут приводить к нарушению взаимодействия здоровых и опухолевых клеток. К ним относятся топические воздействия (PUVA, местная лучевая терапия), а также интерфероны и ретиноиды. Иногда даже динамическое наблюдение за характером процесса при ограниченных очагах поражения на ранних стадиях заболевания может быть лучше для контроля за процессом, чем системная цитостатическая или кортикостероидная терапия.

При прогрессировании болезни клетки опухоли теряют рецепторы CXCR3, CCR4, наблюдается появление рецептора CCR7, способствующего их миграции через эндотелий сосудов кожи и метастазированию в лимфоузлы и другие органы.^{29,30} В этих стадиях определяется и менее выраженный эпидермотропизм. Опухолевые Т-клетки в период прогрессирования начинают экспрессировать CD25 — рецептор ИЛ-2, который в ранних стадиях на них не определяется.³¹ Возможно, на стадии прогрессии будет перспективным применять он-так — препарат, осуществляющий цитотоксическое действие на Т-клетки, имеющие рецептор ИЛ-2.

Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10, продуцируемые опухолевыми Th2-клетками, оказывают подавляющее влия-

ние на здоровые клетки микроокружения, особенно Th1 и Т-лимфоциты CD8+, ухудшая выработку цитокинов этими клетками. В культуре клеток опухоли при добавлении рекомбинантного ИФН- α или ИЛ-12 значительно подавлялось избыточное производство ИЛ-5, свойственное опухолевым Т-клеткам. Эти результаты экспериментально доказывают, что интерферон и ряд цитокинов могут быть полезными терапевтическими агентами. Эффективность лечения интерфероном подтверждается клиническими наблюдениями.³²

Ряд иммунодепрессивных агентов, например циклоспорин А, оказывают подавляющее действие на производство интерферонов и цитокинов здоровыми клетками микроокружения. Не исключено, что подавление активности клеток микроокружения может способствовать прогрессии опухоли при ГМ и СС.³¹

Пациенты с поражением менее 10% поверхности кожи еще могут сохранять нормальные параметры иммунного ответа. В этой стадии системный иммунный ответ не поврежден и, наряду с другими факторами, может способствовать управлению патологическим процессом, не давая ему выходить за пределы кожи.

В этот период терапевтические методы не должны включать кортикостероиды, интенсивную химио- и лучевую терапию, которые должны применяться лишь при больших объемах поражения.^{30,33,34} Лечение рекомбинантным ИФН- α или бексаротеном приводит к более продолжительному клиническому ответу.³⁵⁻³⁷

ИФН- α — один из наиболее активных биологических агентов в терапии ГМ и СС.³⁸ В сочетании с ретиноидами или PUVA-терапией ИФН- α может вызывать быстрый и продолжительный ответ у пациентов ($2/3$ больных ГМ и СС) даже с обширным поражением кожи.^{39,40}

При этом ИФН- α вызывает многие другие иммунологические эффекты: увеличивает цитотоксичность как Т-клеток CD8+, так и НК-клеток, увеличивает их активацию, подавляет производство цитокинов опухолевыми Th2-клетками.⁴¹⁻⁴³

Назначение ПХТ, особенно интенсивной ПХТ, должно быть обусловлено наличием надежных параметров, свидетельствующих о ее необходимости, к которым относится появление достаточно большого количества активированных и анаплазированных опухолевых клеток с нарастанием их пролиферативной активности, определяемой по Ki-67.²⁴

Важным клиническим признаком прогрессирования служит наличие внекожных проявлений заболевания, при которых наблюдается повышенная активность лактатдегидрогеназы, эозинофилия.⁴⁴ В прошлом было установлено, что с помощью цитостатического лечения не удается достигнуть радикального излечения КТКЛ и основной целью лечения должно быть облегчение признаков болезни. Ранняя агрессивная системная химиотерапия не заканчивалась улучшением показателей выживаемости.

Антитела анти-CD4 (Zanolimumab, прошел II фазу клинических испытаний в 2007 г.) и анти-CD52 (алемтузумаб) оказывают прямое и мощное противоопухолевое воздействие, но вызывают также выраженную иммуносупрессию.^{45,46} Применение алемтузумаба у пациентов в исследуемой нами группе свидетельствует, что его выраженный противоопухолевый эффект, к сожалению, недостаточно длительный. Уже после 2–3 курсов может развиваться резистентность, и дальнейшее использование алемтузумаба может способствовать септическим осложнениям.

Таким образом, проведенные исследования у пациентов представленной группы показали:

- лечение ИФН- α может с успехом применяться независимо от стадии заболевания в качестве монотерапии и

в сочетании с ретиноидами или МХТ, а также лучевыми методами воздействия;

- применение ПХТ оправдано при трансформации процесса в крупноклеточную опухоль (лимфосаркому);
- после ПХТ рекомендуется дальнейшее поддерживающее лечение для увеличения срока ремиссии или стабилизации болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernengo M.G., Novelli M., Quaglini P. et al. The relevance of the CD4+ CD26- subset in the identification of circulating Sezary cells. Br. J. Dermatol. 2001; 144(1): 125–35.
2. Wood G.S., Hong S.R., Sasaki D.T. et al. Leu-8/CD7 antigen expression by CD3+ T cells: comparative analysis of skin and blood in mycosis fungoides/Sezary syndrome relative to normal blood values. J. Am. Acad. Dermatol. 1990; 22(4): 602–7.
3. Kinney M.C., Dan J. Cutaneous T-cell and NK-cell Lymphomas. The WHO-EORTC Classification and the Increasing Recognition of Specialized Tumor Types. Am. J. Clin. Pathol. 2007; 127: 670–86.
4. Kazakov D.V., Burg G., Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2004. 18: 397–415.
5. Jaffe E.S. Pathobiology of peripheral T-cell lymphomas. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2006: 317–22.
6. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105: 3768–85.
7. Leboit P.E., McCalmont T.H. Cutaneous lymphomas and leukemias. In: Lever's histopathology of the skin. D. Elder, C. Jaworsky, B. Johnson (eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 820 p.
8. Girardi M., Heald P.W., Wilson L.D. The pathogenesis of mycosis fungoides. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1978–88.
9. Fisher S.G., Fisher R.I. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Oncogene. 2004; 23: 6524–34.
10. Burg G., Kempf W., Cozzio A. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. J. Cutan. Pathol. 2005; 32: 647–74.
11. Kim Y.H., Liu H.L., Mraz-Gernhard S. et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch. Dermatol. 2003; 139(7): 857–66.
12. Weinstock M.A., Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. Am. J. Public Health. 1999; 89: 1240–4.
13. Chuang T.Y., Su W.P., Muller S.A. Incidence of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin cancers in a defined population. J. Am. Acad. Dermatol. 1990; 23: 254–6.
14. Duvic M., Foss F.M. Mycosis fungoides: pathophysiology and emerging therapies. Semin. Oncol. 2007; 34(6 Suppl. 5): S21–8.
15. Diamandidou E., Cohen P.R., Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. Blood 1996; 88: 2385–409.
16. Bekkenk M.W., Geelen F.A.M.J., van Voorst Vader P.C. et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. Blood 2000; 95: 3653–61.
17. Vidulich K.A., Talpur R., Bassett R.L. et al. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. Int. J. Dermatol. 2009; 48(3): 243–52.
18. Querfeld C., Rosen S.T., Guitart J., Kuzel T.M. The spectrum of cutaneous T-cell lymphomas: new insights into biology and therapy. Curr. Opin. Hematol. 2005; 12(4): 273–8.
19. Siegel R.S., Pandolfino T., Guitart J. et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 2908–25.
20. Виноградова Ю.Е., Гилязитдинова Е.А., Замулаева И.А. и др. Клинико-морфологические особенности болезни Сезари и грибовидного микоза. Тер. арх. 2005; 77(10): 61–5.
21. Heald P., Mehlmauer M., Martin A.G. et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 49(5): 801–15.
22. Duvic M., Hymes K., Heald P. et al. Bexarotene Worldwide Study Group. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J. Clin. Oncol. 2001; 19(9): 2456–71.
23. Воробьев А.И. Опухолевая прогрессия в патогенезе лейкозов. Клини. мед. 1970; 4: 62–9.
24. Виноградова Ю.Е., Илюшкина Е.А., Капланская И.Б. и др. Особенности диагностики и лечения кожных Т-клеточных лимфом в стадии трансформации в лимфосаркому. Тер. арх. 2009; 81(7): 57–9.
25. Wood G.S., Tung R.M., Haeffner A.C. et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). J. Invest. Dermatol. 1994; 103(1): 34–41.

- 26.** *Muche J.M., Sterry W., Gellrich S.* et al. Peripheral blood T-cell clonality in mycosis fungoides and nonlymphoma controls. *Diagn. Mol. Pathol.* 2003; 12(3): 142–50.
- 27.** *Berger C.L., Hanlon D., Kanada D.* et al. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood* 2002; 99(8): 2929–39.
- 28.** *Asadullah K., Docke W.D., Haeussler A.* et al. Progression of mycosis fungoides is associated with increasing cutaneous expression of interleukin-10 mRNA. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 107(6): 833–7.
- 29.** *Lu D., Duvic M., Medeiros L.J., Luthra R.* et al. Cell chemokine receptor CXCR3 is expressed highly in low-grade mycosis fungoides. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 115(3): 413–21.
- 30.** *Kallinich T., Muche J.M., Qin S.* et al. Chemokine receptor expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121(5): 1045–52.
- 31.** *Wasik M.A., Vonderheid E.C., Bigler R.D.* et al. Increased serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in cutaneous T-cell lymphoma. Clinical and prognostic implications. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 42–7.
- 32.** *Yoo E.K., Cassin M., Lessin S.R.* et al. Complete molecular remission during biologic response modifier therapy for Sezary syndrome is associated with enhanced helper T type 1 cytokine production and natural killer cell activity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45(2): 208–16.
- 33.** *Zackheim H.S., Koo J., LeBoit P.E.* et al. Psoriasiform mycosis fungoides with fatal outcome after treatment with cyclosporine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47(1): 155–7.
- 34.** *Kim Y.H., Martinez G., Varghese A., Hoppe R.T.* Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(2): 165–73.
- 35.** *Berthelot C., Rivera A., Duvic M.* Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review. *J. Drugs. Dermatol.* 2008; 7(7): 655–66.
- 36.** *McGinnis K.S., Shapiro M., Vittorio C.C.* et al. Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(6): 771–5.
- 37.** *McGinnis K.S., Junkins-Hopkins J.M., Crawford G.* et al. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50(3): 375–9.
- 38.** *Kuzel T.M., Roenigk H.H. Jr., Samuelson E.* et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13(1): 257–63.
- 39.** *Olsen E.A., Bunn P.A.* Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1995; 9(5): 1089–107.
- 40.** *Chiarion-Sileni V., Bononi A., Fornasa C.V.* et al. Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psoralen with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2002; 95(3): 569–75.
- 41.** *Knobler R.M., Trautinger F., Radaszkiewicz T.* et al. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2b and retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24(2 Pt 1): 247–52.
- 42.** *Wysocka M., Benoit B.M., Newton S.* et al. Enhancement of the host immune responses in cutaneous T-cell lymphoma by CpG oligodeoxynucleotides and IL-15. *Blood* 2004; 104(13): 4142–9.
- 43.** *Zhang C., Hazarika P., Ni X., Weidner D.A.* et al. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8(5): 1234–40.
- 44.** *Lundin J., Hagberg H., Repp R.* et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003; 101(11): 4267–72.
- 45.** *Lundin J., Osterborg A., Brittinger G.* et al. CAMPATH-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16(10): 3257–63.



Градации интенсивности и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга

С.Н. Абдусаламов, К.Н. Мелкова, Т.З. Чернявская, А.А. Афанасенков

РЕФЕРАТ

Gradation of intensity and approaches to optimization of supportive care after bone marrow transplantation

S. Abdusalamov, K. Melkova, T. Chernyavskaya, A. Afanasev

SUMMARY

The paper analyses the literary data, as well as authors' own experience of incidence of serious complications and mortality in the first 100 days after haematopoietic cell transplantation (HCT), and risk factors are identified. The gradation of intensity of supportive care and approaches to its optimization are offered. By using their own large material (181 HCT) authors have shown that principles of management patients with high risk of serious complications widespread on a group of patients with more favorable prognosis may substantially improve outcomes.

Keywords:

stem cell transplantation, intensity of supportive care.

N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: sergeyhome@mail.ru

Принято в печать: 3 декабря 2009 г.

В статье проанализированы литературные и собственные данные по частоте развития угрожающих жизни осложнений и летальности в первые 100 дней после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Приведены факторы риска развития тяжелых трансплантационных осложнений. Предложены градация интенсивности сопроводительной терапии и пути ее оптимизации. На значительном собственном материале (181 трансплантация) показано, что распространение принципов ведения пациентов с высоким риском тяжелых осложнений на прогностически более благоприятную группу больных приводит к значительному улучшению исходов ТГСК.

Ключевые слова

трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, интенсивная сопроводительная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — важная терапевтическая стратегия в лечении многих гематологических, онкологических и ряда неопухолевых заболеваний. В настоящее время в мире ежегодно выполняется более 50 000 трансплантаций и их число растет.¹ Однако посттрансплантационная летальность остается одним из основных факторов, ограничивающих использование данного высокоэффективного метода лечения. Несмотря на снижение показателей летальности за последнее десятилетие, она остается клинически значимой, составляя около 10% для аутологичных ТГСК при лейкозах, 5–10% при лимфомах и солидных опухолях и 15% для аллогенных HLA-идентичных родственных ТГСК.¹ Неблагоприятный исход, как правило, обусловлен возможностью развития серьезных и потенциально угрожающих жизни осложнений, особенно в раннем посттрансплантационном периоде (в первые 100 дней после ТГСК). В зависимости от возраста пациента, диагноза, сопутствующей патологии, режима кондиционирова-

ния и степени HLA-совместимости у 20–50% пациентов возникнет одно или большее количество серьезных осложнений, связанных с трансплантацией. Токсичность режима подготовки, другая лекарственная токсичность, реакция «трансплантат против хозяина», инфекции являются достаточно частыми и общепризнанными осложнениями ТГСК.² Одним из наиболее важных факторов, определяющих вероятность развития трансплантационных осложнений, является тип трансплантации, поскольку риск развития тяжелых осложнений существенно выше у пациентов после аллогенной ТГСК.^{3–6}

Посттрансплантационные осложнения — комплексная и мультидисциплинарная проблема, обуславливающая необходимость проведения интенсивной терапии (ИТ) и/или мероприятий по поддержанию жизненных функций. По данным литературы, у 30–40% пациентов после аллогенной ТГСК и у 15–20% пациентов после аутологичной ТГСК возникает необходимость в интенсификации наблюдения и лечения: частом измерении физиологических показателей, проведении мониторинга гемодинамики, неинвазивного

кардиомониторинга, пульс-оксиметрии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или гемодиализа в течение первых 3 мес. посттрансплантационного периода.⁷ Высокая частота осложнений, связанных с режимом кондиционирования, цитопенией и иммуносупрессией, приводит к тому, что от 11 до 40% пациентов будут нуждаться в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на каком-либо этапе лечения.^{8,9}

Исторически сложилось мнение, что исход лечения пациентов, госпитализированных в ОРИТ в первые 100 дней после ТГСК, крайне пессимистичен.^{4,10,11} В большой серии исследований, проведенных в 1992 г., летальность у пациентов, перенесших трансплантацию и находившихся в ОРИТ на ИВЛ, составила более 96%.¹¹ Там же было показано, что из 348 больных, находившихся на ИВЛ в среднем 8 дней, только 3% остались в живых через 6 мес., при этом старший возраст, трансплантация на фоне прогрессирования основного заболевания и НЛ-несовместимость были определены как факторы неблагоприятного исхода. В серии исследований 1996 г. из 865 пациентов, находившихся на ИВЛ, только 53 были выписаны из стационара. Причем в 398 случаях, в которых ИВЛ сочеталась с инотропной поддержкой более 4 ч, а также с печеночной или почечной недостаточностью, смертность составила 100%.¹² В большом числе литературных публикаций акцент был сделан на факторах летальности пациентов после ТГСК и практической значимости различных прогностических шкал для принятия решения о прекращении терапии.¹³ За последние 10 лет отмечается значительное улучшение исходов у перенесших трансплантацию пациентов, переведенных в ОРИТ.^{9,14-16} В двух современных исследованиях выживаемость в течение 12 мес. составила 21 и 21,6%,^{7,14} причем у 209 пациентов, у которых применялась ИВЛ, выживаемость составила 10,6%.¹⁴ Несмотря на то что прогноз этой группы больных остается неблагоприятным, рациональное зерно в проведении ИТ у большинства таких пациентов есть. На сегодняшний день общая выживаемость больных на ИВЛ составляет около 20%, а у пациентов, не требующих инотропной поддержки, достигает 45,8%.¹⁷

Можно выделить несколько факторов, определяющих прогресс результатов лечения тяжелых больных после трансплантации.

Отбор пациентов. Внедрение в клиническую практику современных схем предтрансплантационного обследования с определением критериев принципиальной годности пациента к ТГСК (например, масса тела, фракция выброса левого желудочка, лабораторные показатели, тесты функции внешнего дыхания, газообмена и др.) и вероятности благоприятного исхода трансплантации (пол, возраст, индекс Карновского, диагноз, фаза болезни, сопутствующие заболевания и т.п.) позволяют предложить больному оптимальный для него вид ТГСК и режим кондиционирования.

Раннее выявление пациентов с высоким риском развития органических нарушений. Во многих исследованиях продемонстрирована клиническая эффективность простых шкал балльной оценки, основанных на мониторинге физиологических параметров пациента (Modified Early Warning Score (MEWS) — модифицированная система раннего предупреждения,¹⁸ Patient-at-risk team (PART) — определение пациента с факторами риска ухудшения состояния¹⁹ и Medical Emergency Team (MET) — критерии вызова реанимационной бригады²⁰). Показано, что внедрение в клиническую практику подобных шкал позволяет в ранние сроки идентифицировать пациентов с риском развития угрожающих жизни осложнений, своевременно скорректировать и интенсифицировать проводимую терапию, улучшив тем самым исход лечения.

фицировать проводимую терапию, улучшив тем самым исход лечения.

Улучшение технических возможностей в поддержании жизненных функций в ранний посттрансплантационный период. Например, острая дыхательная недостаточность является наиболее частой причиной перевода пациентов после ТГСК в ОРИТ,⁹ причем более 50% из них нуждаются в интубации трахеи и ИВЛ, что существенно повышает летальность.¹³ Однако современные методы респираторной поддержки, в частности неинвазивная вентиляция с положительным давлением, снижают потребность в проведении интубации трахеи и инвазивной вентиляции (соответственно уменьшается частота развития пневмоний, связанных с ИВЛ) и улучшают исход у иммунокомпрометированных пациентов с дыхательной недостаточностью.²¹

Улучшение исходов лечения обусловлено ранним выявлением и своевременной коррекцией признаков органной недостаточности в посттрансплантационный период. В идеале у пациентов с высоким риском развития критических состояний реаниматолог должен быть полноценным членом врачебной бригады, обладающим достаточным уровнем знаний в гематологии и онкологии.²²

Решение о том, где лечить пациента после ТГСК, требующего технически сложного ухода, неоднозначно, оно базируется главным образом на том, какая обстановка наилучшим образом отвечает потребностям пациента. Учитываются такие важные составляющие, как расположение ОРИТ по отношению к отделению трансплантации костного мозга (оТКМ); размер палаты, изолированность и очистка воздуха в ОРИТ; достаточное количество обученного персонала; расположение и доступность необходимых лабораторий, таких как экспресс-лаборатория; прогнозируемая тяжесть состояния больного.

В настоящее время как в России, так и за рубежом большинство оТКМ переводят пациентов с угрожающими жизни осложнениями в традиционное или в специализированное ОРИТ (последнее доступно лишь в крупных трансплантационных центрах). Однако значительная часть оТКМ продолжает вести пациентов самостоятельно на всех этапах лечения. Некоторые центры выделяют в ОРИТ специальные койки для посттрансплантационных пациентов, расположенные отдельно от остальных коек ОРИТ. Отделениями ТКМ также практикуется модифицированная неотложная терапия, когда пациент переводится в ОРИТ только при необходимости выполнения инвазивного мониторинга и/или ИВЛ. Те оТКМ, которые оставляют тяжелых больных у себя, нуждаются в привлечении консультантов-специалистов (в частности, специально обученного реаниматолога) для обеспечения адекватного ведения пациента.

Таким образом, можно выделить четыре типа организации интенсивной терапии:

- 1-й тип — перевод всех пациентов после ТГСК в ОРИТ;
- 2-й тип — проведение всех этапов ИТ на базе оТКМ;
- 3-й тип — организация специализированных коек в ОРИТ с соответственно обученным персоналом для ведения пациентов, перенесших трансплантацию;
- 4-й тип — выполнение модифицированной неотложной терапии в оТКМ и перевод в ОРИТ только для инвазивного мониторинга и/или ИВЛ.

Решение о переводе пациента после трансплантации в ОРИТ — сложный и иногда спорный процесс. По сути, после ТГСК пациенты нуждаются в сопроводительной интенсивной терапии на протяжении всего госпитального периода. Однако ключевым является определение момента изменения клинической ситуации и необходимости перехода на другой уровень интенсивности проводимой терапии. За-

частую без участия врача-реаниматолога принять такое решение крайне сложно. Поскольку врач-реаниматолог часто не в состоянии вовремя распознать и оценить тяжесть состояния больного, придавая значение знакомым показателям и ориентируясь на привычные критерии, он продолжает лечить пациента от тех проблем, которые ему кажутся наиболее важными, в то время как критическое повреждение функций жизненно важных органов уже есть.²² Трансплантационные отделения, переводящие своих пациентов в ОРИТ, обычно устанавливают формальные критерии, определяющие обоснованность и необходимость перевода. Решение о переводе наиболее часто зависит от уровня технологического обеспечения и качества медицинского ухода, необходимого для восстановления гомеостаза пациента. В табл. 1 предлагается образец критериев для перевода в ОРИТ.²³

У многих пациентов, переведенных в ОРИТ, можно определить клинические признаки, которые имели место задолго до серьезного ухудшения их состояния (табл. 2).³ Ни один из этих признаков самостоятельно не определяет прогноз. Ежедневная оценка витальных функций в совокупности с результатами лабораторных тестов является решающей для быстрой идентификации пациентов с высоким риском развития полиорганной недостаточности и для своевременной коррекции сопроводительной ИТ, что повышает ее эффективность и значительно снижает потребность в переводе в ОРИТ.

Таблица 1. Критерии перевода пациентов с трансплантацией костного мозга в ОРИТ

Клиническая ситуация	Критерии состояния больного, требующие перевода в ОРИТ
Системные нарушения, требующие выполнения одного или нескольких приведенных мероприятий	<ul style="list-style-type: none"> Частый контроль витальных функций (каждые 15 мин или чаще) на протяжении более 2 ч Длительное назначение нескольких компонентов крови для достижения и поддержания стабильной гемодинамики Соотношение врач/пациент составляет 1:1 более 2 ч Необходимость постоянной работы медицинского персонала с пациентом на протяжении более 2 ч с перерывом менее 15 мин
Необходимость мониторинга, включающего один или несколько признаков	<ul style="list-style-type: none"> Инвазивный мониторинг, например внутриартериальный катетер, катетер Свана—Ганца и т.п. Кардиомониторинг при сердечных аритмиях Продолжительная пульс-оксиметрия (если невозможно в ОТКМ)
Необходимость жизнеподдержания	<ul style="list-style-type: none"> Респираторная поддержка Гемодинамическая поддержка: введение инотропных и вазоактивных препаратов для поддержания АД
Ухудшение состояния пациента, которое не может быть стабилизировано за 15 мин	<ul style="list-style-type: none"> Дыхательная, сердечно-сосудистая или неврологическая нестабильность Пациент с активным кровотечением и нестабильной гемодинамикой Диагноз угрожающего септического шока или септический шок

Таблица 2. Клиническая оценка состояния пациентов, имеющих высокий риск необходимости перевода в ОРИТ

Клинические и лабораторные показатели, требующие ежедневной оценки	Состояния, при которых необходима консультация врача-реаниматолога
Систолическое АД	Гипотензия, не отвечающая на инфузионную терапию и назначение антибиотиков широкого спектра
Сатурация кислорода	Длительная гипоксия (< 90%), подтвержденная газовым составом артериальной крови, несмотря на $FiO_2 > 40\%$
Масса тела	Длительное повышение массы тела (> 10%), рефрактерное к ограничению жидкости и введению диуретиков
Диурез	Олигурия (< 40 мл/ч) или повышение креатинина в плазме

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящий анализ была включена 181 ТГСК (из них 21 — повторная), выполненная у пациентов, проходивших обследование и лечение в ОТКМ и интенсивной химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период 2005—2009 гг. Характеристика ТГСК представлена в табл. 3. ТГСК в абсолютном большинстве случаев (97,8%) была выполнена в рамках программ лечения гемобластозов, среди которых преобладали лимфопролиферативные заболевания. Рефрактерность основного заболевания к терапии на момент выполнения ТГСК зарегистрирована у 34,3% пациентов. Половина (51%) больных имела в анамнезе два и более факторов из следующих пяти: интервал от начала химиотерапевтического (ХТ) лечения до трансплантации более 1 года, наличие в анамнезе более 2 линий ХТ, более 9 курсов ХТ, лучевая терапия и ТГСК.

При выполнении 18 (10%) ТГСК были использованы режимы кондиционирования с максимальной миелоаблятивностью: тотальное терапевтическое облучение 12 Гр + циклофосфан 120 мг/кг (ТТО/ЦФ), бусульфид 16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг (Бу/ЦФ) или мелфалан 140 мг/м² (Бу/М). Миелоаблятивный режим сниженной интенсивности — высокие дозы мелфалана (ВДМ) 200 мг/м² — применялся в 27% случаев.²⁴ В качестве источника ГСК наиболее часто использовались стволовые клетки периферической крови (СКПК).

Исследование по оптимизации тактики предупреждения и лечения угрожающих жизни осложнений при ТГСК у онкологических больных было начато в 2006 г. из-за необходимости принципиальной интенсификации лечебных программ, проводящихся в ОТКМ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Основной целью при этом являлось внедрение в клиническую практи-

Таблица 3. Характеристика трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток

Показатель	Всего (%)
Количество трансплантаций	181 (100,0)
Возраст больных, лет	16–60
Медиана	31
Пол	
Мужчины	105 (58,0)
Женщины	76 (42,0)
Диагноз	
Лимфома Ходжкина	79 (43,6)
Неходжкинские лимфомы	37 (20,4)
Множественная миелома	48 (26,5)
Лейкозы	13 (7,2)
Солидные опухоли	4 (2,2)
Фаза болезни на момент ТГСК	
Полная/частичная ремиссия	119 (65,7)
Рефрактерность к терапии	62 (34,3)
Тип ТГСК	
Аутологичная	171 (94,5)
Аллогенная	10 (5,5)
Режим кондиционирования	
ТТО/ЦФ, Бу/ЦФ, Бу/М	18 (10,0)
ВДМ-200	49 (27,0)
Немиелоаблятивные (ВЕАМ* и аналогичные)	114 (63,0)
Источник ГСК	
СКПК	139 (76,8)
СКПК + костный мозг	19 (10,5)
Костный мозг	23 (12,7)
Интенсификация сопроводительной терапии	47 (26,0)
Посттрансплантационная летальность	9 (5,0)

* ВЕАМ — кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан.

ку нашего центра выполнения аллогенных ТГСК и использования миелоаблятивных режимов кондиционирования, содержащих тотальное терапевтическое облучение (ТТО). Следует подчеркнуть, что ТТО с использованием электронного ускорителя осуществлялось впервые в России в рамках данного исследования. Как указывалось выше, миелоаблятивное кондиционирование и аллогенная трансплантация являются факторами, предсказуемо приводящими к увеличению частоты и тяжести посттрансплантационных осложнений и летальности, что и обусловило необходимость принципиального пересмотра и коррекции схем сопроводительной ИТ.

Поскольку все больные с ТКМ нуждаются в проведении ИТ, но только у части из них возникают угрожающие жизни осложнения, требующие дальнейшей интенсификации сопроводительного лечения,²⁵ были использованы некоторые критерии оценки состояния больного (табл. 4)³ и разработаны соответствующие им уровни интенсивности сопроводительной терапии.

Применена следующая градация интенсивности сопроводительной терапии (уровень интенсивности наблюдения и ведения больного).

1-й уровень — базовая интенсивная сопроводительная терапия (выделен зеленым цветом в табл. 4).

В ИТ базового уровня нуждается 100% больных, получивших предтрансплантационную химио- или химиолучевую

терапию. Объем сопроводительной терапии, условия ухода за пациентом и параметры для мониторинга планируются заранее и определяются главным образом особенностями выбранного режима кондиционирования. Контроль физиологических функций, представленных в табл. 4, и водно-электролитного баланса проводится планомерно каждые 6 ч с соответствующей рутинной коррекцией отклонений. Если проявления токсичности после ТГСК не выходят за рамки I степени тяжести (см. табл. 4), пациенты обычно не нуждаются в дальнейшей интенсификации сопроводительной терапии. Не будут нуждаться в дальнейшей интенсификации сопроводительной терапии более 50% пациентов после ТГСК.

2-й уровень — неотложная терапия (выделен желтым цветом в табл. 4).

Появление симптомов, соответствующих показателям «желтого» уровня, требует неотложного вмешательства дежурного персонала и консультации врача-реаниматолога и супервайзера, в роли которого в России традиционно выступает заведующий отделением. Последующий контроль мониторируемых параметров проводится каждые 30–60 мин с соответствующей коррекцией лечения до стабилизации состояния пациента. Может использоваться неинвазивный кардиомониторинг, пульс-оксиметрия. До 50% больных в посттрансплантационный период будут нуждаться в проведении неотложной ИТ. В таком лечении возникнет потребность у всех пациентов

Таблица 4. Лист наблюдения пациента с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Критерии оценки состояния пациента

Дата														
Время														
Частота дыхания в 1 мин	40													
	35													
	30													
	25													
	20													
	15													
	10													
	8													
SpO ₂ , %	91–100													
	85–90													
	< 84													
O ₂ , %														
Систолическое АД, мм рт. ст. (если ЧСС превышает систолическое АД — желтый уровень)	> 190													
	180													
	170													
	160													
	150													
	140													
	130													
	120													
	110													
	100													
	90													
	80													
70														
60														
50														
40														
ЦВД														

Окончание на следующей странице

Таблица 5. Шкала токсичности при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Токсичность	I степень	II степень	III степень
Кардиотоксичность	Незначительные изменения на ЭКГ, не требующие медицинского вмешательства	Умеренные изменения на ЭКГ, требующие медицинского вмешательства либо мониторинга	Значительные изменения на ЭКГ, плохо отвечающие на терапию
	Увеличение границ сердца (по данным рентгенографии) без клинических симптомов	Застойная сердечная недостаточность, отвечающая на терапию диуретиками или препаратами дигиталиса	Сердечная недостаточность, плохо отвечающая на терапию Уменьшение вольтажа зубцов на ЭКГ более чем на 50%
Со стороны мочевыделительной системы	Макрогематурия неинфекционного генеза, возникшая через 2 дня после последнего введения ХТ, без клиники цистита	Макрогематурия неинфекционного генеза, возникшая через 7 дней после последнего введения ХТ	Геморрагический цистит (с выделением чистой крови); могут потребоваться инстилляцией склерозирующих препаратов, нефростомия или другие хирургические манипуляции
		Гематурия неинфекционного генеза, возникшая через 2 дня после ХТ, с клиникой цистита	
Нефротоксичность	Повышение уровня креатинина в 2 раза от исходного (перед кондиционированием)	Повышение уровня креатинина более чем в 2 раза от исходного, не требующее проведения диализа	Показан диализ
Со стороны дыхательной системы	Одышка без изменений на рентгенограмме, не вызванная инфекцией или застойной сердечной недостаточностью	Рентгенологические признаки обширных инфильтративных изменений или умеренных интерстициальных изменений с одышкой, не вызванных инфекцией или застойной сердечной недостаточностью	Интерстициальные изменения, не вызванные инфекцией или застойной сердечной недостаточностью, требующие аппаратной респираторной поддержки или масочной оксигенотерапии с FiO ₂ > 50%
	Бессимптомные изменения на рентгенограмме	Снижение PO ₂ (> 10% от исходного), не требующее проведения ИВЛ или масочной оксигенотерапии (O ₂ > 50%) и не вызванное инфекцией или застойной сердечной недостаточностью	
Гепатотоксичность	Билирубин ≥ 35, но ≤ 100 мкмоль/л	Печеночная недостаточность средней тяжести, билирубин ≥ 100, но ≤ 350 мкмоль/л	Печеночная недостаточность тяжелой степени, билирубин ≥ 350 мкмоль/л
	Повышение активности аспаратаминотрансферазы более чем в 2, но менее чем в 5 раз от исходной	Повышение активности аспаратаминотрансферазы более чем в 5 раз от исходной	Печеночная энцефалопатия или асцит, приводящий к дыхательной недостаточности
	Увеличение массы тела не кардиального генеза > 2,5, но < 5% от исходной	Клинические признаки асцита или асцит > 100 мл (на УЗИ)	Увеличение массы тела не кардиального генеза > 5% от исходной
Со стороны ЦНС	Сонливость, но пациента легко разбудить, после чего он ориентирован	Сонливость, после пробуждения дезориентирован	Судороги или кома, не вызванные медикаментами (кроме кондиционирования)
		Пациент в сознании, но имеет симптомы поражения ЦНС, не вызванные медикаментами (кроме кондиционирования), инфекцией или кровоизлиянием	Инфекция ЦНС или кровоизлияние
Стomatит	Боль и/или эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки, не требующие в/в инфузии наркотических анальгетиков	Боль и/или эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки, требующие длительной в/в инфузии наркотических анальгетиков (морфин)	Язвенные поражения, требующие превентивной интубации трахеи или приведшие к аспирационной пневмонии (с или без интубации трахеи)
Со стороны ЖКТ	Жидкий стул > 500, но < 1500 мл за сутки, неинфекционного генеза	Жидкий стул > 1500 мл за сутки, неинфекционного генеза	Кишечная непроходимость, не связанная с инфекцией, требующая назогастральной декомпрессии или хирургического вмешательства
		Макроскопически определяемая кровь в стуле, без нарушений гемодинамики Частичная кишечная непроходимость, не связанная с инфекцией	Геморрагический энтероколит, приводящий к нарушениям гемодинамики
Гематологическая токсичность	Нейтрофилы < 500/мкл и тромбоциты < 10 000/мкл в течение менее 4 нед.	Нейтрофилы < 500/мкл и тромбоциты < 10 000/мкл в течение 4–8 нед.	Нейтрофилы < 500/мкл и тромбоциты < 10 000/мкл в течение более 8 нед.

Таблица 6. Пути оптимизации сопроводительной терапии

	<p>Определение показаний к ТГСК с учетом диагноза и фазы болезни</p> <p>Выявление абсолютных или относительных противопоказаний к ТГСК по данным анамнеза и результатам лабораторно-инструментальных исследований (нарушение функции органов, хронические инфекции, степень предлеченности и др.)</p> <p>Установление наличия HLA-идентичного донора</p> <p>Формулировка цели ТГСК, определение вероятного риска, выбор оптимального режима кондиционирования, источник ГСК, профилактические мероприятия в посттрансплантационный период</p> <p>Наличие относительных противопоказаний к ТГСК приводит не к отказу от проведения трансплантации, а к соответствующей коррекции лечебных планов в отношении режима кондиционирования, индивидуализации сопроводительной терапии или к временной отсрочке начала ТГСК (например, на время лечения инфекций)</p>
Предтрансплантационный этап ²⁶	
Количество гемопоэтического материала	<p>Количество гемопоэтического материала должно обеспечить полное и стойкое восстановление гемопоэза в течение 2–4 нед.:</p> <p>количество СКПК: CD34+ клеток не менее $2 \times 10^6/\text{кг}$</p> <p>количество КМ: ядросодержащих клеток не менее $1,5 \times 10^9/\text{кг}$ при аутологических ТГСК и не менее $2 \times 10^6/\text{кг}$ при аллогенных ТГСК</p> <p>Использование стимулированного костного мозга (КМ) сокращает сроки восстановления гемопоэза (сопоставимы с СКПК) по сравнению с нестимулированным КМ</p>
Профилактические режимы ведения больных ²⁷⁻²⁹	<p>Режимы профилактики инфекционных осложнений основаны на стандартных правилах асептики, антисептики и эргономики и различаются уровнем строгости. Наиболее строгим является асептический режим, использующийся при ТГО-содержащих режимах кондиционирования, аллогенных трансплантациях или прогнозе глубокой цитопении и иммуносупрессии длительностью более 2 нед.</p> <p>Использование профилактического режима ведения больного в т.ч. предполагает:</p> <p>отказ от профилактического (до возникновения инфекции) назначения парентеральных антибиотиков широкого спектра действия, т.к. преимущества нивелируются токсичностью, ростом резистентности флоры и вторичной грибковой инфекцией</p> <p>отказ от первичной противогрибковой профилактики в случае аутологических ТГСК</p> <p>вопрос о профилактике вирусных инфекций решается индивидуально, исходя из анамнеза и результатов лабораторных тестов</p> <p>отказ от рутинного применения в посттрансплантационный период факторов роста гранулоцитов</p> <p>отказ от полипрогмазии</p>
Эмпирическая антибактериальная терапия ^{28,30}	<p>Монотерапия</p> <p>Добавление или смена антибиотика проводится только по строгим клиническим и лабораторным показаниям</p>
Порядок работы с центральными венозными катетерами (ЦВК) ²⁶	<p>Максимальное сокращение дней с использованием ЦВК</p> <p>Отказ от попыток восстановления проходимости ЦВК с помощью проводника, а также перемещением трубки катетера в кожном канале</p> <p>Запрет на ввод ЦВК обратно при частичном его выпадении (убедившись, что ЦВК остается в вене, допустимо зафиксировать его в новом положении)</p> <p>Отказ от забора крови для анализов из ЦВК (кровь берется из ЦВК только для посева при подозрении на его инфицирование)</p> <p>При круглосуточных инфузиях смена систем для инфузий выполняется 1 раз в сутки</p>
Заместительная терапия компонентами крови ^{31,32}	<p>Отказ от профилактических переливаний тромбоцитов (исходя из низкого их уровня в крови). Трансфузии тромбоцитов проводятся:</p> <p>при количестве тромбоцитов $< 10\,000\text{--}20\,000/\text{мкл}$ в сочетании с геморрагическим синдромом или повышенным потреблением тромбоцитов (фебрильная температура, сепсис, коагулопатия, спленомегалия и т.д.)</p> <p>при количестве тромбоцитов $< 50\,000/\text{мкл}$ и необходимости проведения инвазивных процедур (постановка ЦВК, люмбальная пункция, эндоскопия, биопсия и т.д.), а также при наличии особых показаний (массивное кровотечение, при геморрагическом цистите и др.)</p> <p>Трансфузии эритроцитной массы осуществляются при снижении Hb $< 80\text{--}100\text{ г/л}$ и клинической нестабильности пациента (например, сепсис, кровотечение) или клинических симптомах анемии</p> <p>Переливания донорской плазмы — только по строгим клиническим и лабораторным показаниям</p> <p>Облучение всех компонентов крови в дозе 25 Гр обязательно</p>
Контроль водно-электролитного баланса ^{31,32}	<p>Расчет потребности жидкости проводится индивидуально, исходя из массы тела пациента (базовая потребность 35–40 мл/кг/сут) и дополнительных условий (например, программы цитостатической терапии, потеря жидкости и т.п.)</p> <p>Обязателен суточный мониторинг баланса жидкости: введенная жидкость (перорально и внутривенно) и потери жидкости (диурез, жидкий стул, рвотные массы)</p> <p>Промежуточные значения баланса стандартно подсчитываются каждые 6 ч, по клиническим показаниям — чаще. Суточный баланс определяют в 6 часов утра</p> <p>Масса тела измеряется и фиксируется ежедневно</p> <p>При задержке жидкости более 1 л и/или увеличении массы тела больного более чем на 2 кг от показателей на начало дня назначается 40 мг фуросемида в/в струйно</p> <p>Невидимые потери оцениваются как 500 мл у взрослых пациентов без фебрильной температуры и как 800 мл при температуре тела $\geq 38,5^\circ\text{C}$</p> <p>В период проведения инфузионной терапии обязателен ежедневный контроль электролитов крови. Более частый контроль электролитов и кислотно-основного состояния крови проводится по клиническим показаниям</p>

* Подробнее профилактические режимы ведения больных будут описаны во второй части обзора.

Таблица 7. Потребность в интенсификации сопроводительной терапии и исходы трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток

	ТГСК		
	Всего, <i>n</i> (%)	Аутологичные, <i>n</i> (%)	Аллогенные, <i>n</i> (%)
Количество трансплантаций	181 (100)	171 (100)	10 (100)
ТГСК с неотложной терапией («желтый» уровень)	52 (28,7)	47 (27,5)	5 (50)
ТГСК с критическими состояниями («красный» уровень)	17 (9,4)	13 (7,6)	4 (40)
Посттрансплантационная летальность	9 (5,0)	8 (4,7)	1 (10)

тов после трансплантаций с немиелоаблятивными режимами кондиционирования требуют углубленного изучения.

При дополнительном анализе результатов аутологичных ТГСК, выполненных в 2005–2006 и 2007–2009 гг., т.е. до и после начала использования модифицированных правил работы оТКМ, выявлено значительное сокращение частоты развития угрожающих жизни осложнений в период 2007–2009 гг.

В течение 2005–2006 гг. в оТКМ выполнено 67 аутологичных ТГСК, а в течение 2007–2009 гг. — 104. Как видно из табл. 8, группы сопоставимы по полу ($p = 0,9$), возрасту ($p = 0,38$), фазе заболевания ($p = 0,94$), объему ранее проведенной терапии ($p = 0,9$). В 1-й группе было больше пациентов с лимфомами ($p = 0,014$), лейкозы отсутствовали. Во 2-й группе чаще использовались миелоаблятивные режимы кондиционирования и костный мозг (КМ) в качестве источника ГСК.

При использовании в качестве трансплантата СКПК, КМ или КМ + СКПК не наблюдалось существенных различий по частоте осложнений и летальности. Однако в подгруппе из 19 больных, которым в период 2005–2006 гг. выполнена трансплантация СКПК с малым количеством гемопоэтического материала (клетки CD34+ 0,5–1,97 × 10⁶/кг, медиана 1,6 × 10⁶/кг), летальность была существенно выше ($p < 0,0001$).

При ТГСК, выполненных в 2005–2006 гг., неотложные ($p = 0,024$) и критические ($p < 0,0001$) состояния развивались чаще, чем в более поздний период (2007–2009 гг.). Утяжеление состояния с неотложного до критического в 1-й группе пациентов наблюдалось в большем числе случаев (35,7 vs

15,8%), посттрансплантационная летальность также оказалась более высокой (10,4 vs 0,96%; $p < 0,0001$). Не было выявлено других факторов, влияющих на тяжесть осложнений ТГСК, кроме изменения тактики сопроводительной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при внедрении в клиническую практику оТКМ алгоритмов ведения больных с аллогенными ТГСК и после миелоаблятивных режимов кондиционирования (заведомо тяжелых программ лечения) имело место фактическое улучшение результатов аутологичных трансплантаций с немиелоаблятивным кондиционированием. Распространение принципов ведения пациентов с высоким риском тяжелых осложнений на прогностически более благоприятную группу больных привело к значительному улучшению исходов ТГСК.

Безусловно, ни одна из предпринятых мер оптимизации тактики ведения больного в отдельности не играет определяющей роли и не является панацеей. Подход заключается в формализованном, рутинном и ежедневном выполнении всего комплекса мероприятий в сочетании с тщательным ежедневным мониторингом состояния пациента, своевременной коррекцией возникающих нарушений и жестким административным контролем. Такие, на первый взгляд кажущиеся простыми, меры в совокупности приводят к значительному улучшению исходов при проведении ТГСК, хотя и существенно увеличивают трудоемкость и нагрузку на персонал.

Разработка и внедрение правил градации интенсивности наблюдения и сопроводительной терапии с ее дифференци-

Таблица 8. Характеристика и исходы аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от года выполнения

Характеристика трансплантаций	2005–2006	2007–2009	<i>p</i>
Число трансплантаций, <i>n</i> (%)	67 (100)	104 (100)	
Возраст, лет	16–58	16–60	0,38
Медиана	28	32	
Пол			0,9
Мужчины	37	61	
Женщины	30	43	
Диагноз			0,014
Лимфомы, <i>n</i> (%)	56 (83,6)	60 (57,6)	
ММ, ОЛ, солидные опухоли	11	44	
Фаза болезни на момент ТГСК			0,94
ПР/ЧР	45	68	
Рефрактерность	22	36	
Режимы кондиционирования			0,03
Миелоаблятивные, <i>n</i> (%)	12	46 (44,2)	
Немиелоаблятивные, <i>n</i> (%)	55 (82,1)	58 (55,8)	
Источник ГСК			0,0001
СКПК, СКПК + КМ, <i>n</i> (%)	66 (98,5)	91	
КМ, <i>n</i> (%)	1 (1,5)	13 (12,5)	
ТГСК с неотложной терапией («желтый» уровень), <i>n</i> (%)	28 (41,8)	19 (18,3)	0,024
ТГСК с критическими состояниями («красный» уровень), <i>n</i> (%)	10 (14,9)	3 (2,9)	< 0,0001
Посттрансплантационная летальность, <i>n</i> (%)	7 (10,4)	1 (0,96)	< 0,0001

ММ — множественная миелома; ОЛ — острый лейкоз; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

цией по трем уровням (базовый, неотложный и критический) на основании мониторингирования нескольких простых критериев оценки витальных функций больного дали возможность привлекать консультантов смежных специальностей на ранних этапах возникновения потенциально обратимых осложнений. А своевременное вмешательство врача-реаниматолога, знакомого с тонкостями проведения ТГСК, позволило в большинстве случаев не допустить прогрессирующего утяжеления состояния больного и его смерти от предотвратимых причин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th ed. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 19.
2. Jackson S.R., Tweeddale M.G., Barnett M.J. et al. Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 697–704.
3. Treleaven J., Barrett A.J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice. Churchill Livingstone Elsevier Ltd., 2009: 457–65.
4. Ewig S., Torres A., Riquelme R. et al. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 116–22.
5. Diaz M.A., Vicent M.G., Prudencio M. et al. Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002; 87: 292–8.
6. Faber-Langendoen K., Caplan A.L., McGlave P.B. Survival of adult bone marrow transplant patients receiving mechanical ventilation: a case for restricted use. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 12: 501–7.
7. Buchsel P.C., Whendon M.B. *Bone Marrow Transplantation: administrative and clinical strategies.* Jones and Bartlett Publishers Inc., 1995: 69–94.
8. Afessa B., Tefferi A., Hoagland H.C. et al. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin. Proc.* 1992; 67: 117–22.
9. Soubani A.O., Kseibi E., Bander J.J. et al. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest* 2004; 126: 1604–11.
10. Crawford S.W., Schwartz D.A., Petersen F.B., Clark J.G. Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 682–7.
11. Crawford S.W., Petersen F.B. Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 510–4.
12. Rubenfeld G.D., Crawford S.W. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 625–33.
13. Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th ed. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 1539–47.
14. Pene F., Aubron C., Azoulay E. et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 643–9.
15. Naeem N., Reed M.D., Creger R.J. et al. Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter? *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37:119–33.
16. Soubani A.O. Critical care considerations of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit. Care Med.* 2006; 34: S251–67.
17. Kew A.K., Couban S., Patrick W. et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 301–5.
18. Subbe C.P., Kruger M., Rutherford P., Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001; 94: 521–6.
19. Goldhill D.R., Worthington L., Mulcahy A. et al. The patient-at-risk team: identifying and managing seriously ill ward patients. *Anaesthesia* 1999; 54: 853–60.
20. Lee A., Bishop G., Hillman K.M., Daffurn K. The Medical Emergency Team. *Anaesth. Intens. Care.* 1995; 23: 183–6.
21. Hilbert G., Gruson D., Vargas F. et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 481–7.
22. Жуков Н.В., Курмуков И.А. Письмо в редакцию. *Онкогематология* 2009; 2; 79–80.
23. Neff M.B. PICU Transfer Criteria for Bone Marrow Transplant Patients. Gainesville: Shands Hospital at the University of Florida, 1990.
24. Blume K.G., Forman S.J., Appelbaum F.R. Thomas'hematopoietic cell transplantation, 3rd ed. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd., 2004: 158–77.
25. Ramrakha P., Moore K. *Oxford Handbook of Acute Medicine*, 2nd ed., 2008: 714–24.
26. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. *The BMT Data Book*, 2nd ed. Cambridge University Press, 2009: 237–57.
27. Мелкова К.Н., Дмитриева Н.В., Абдусаламов С.Н. Профилактика инфекционных осложнений при нейтропении в онкологической практике. *Вестн. Москов. онкол. общ.* 2009; 1: 2–5.
28. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology TM. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. V.1. 2007.
29. David N., Moellering R., Eliopoulos G., Sande M. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 2007: 166 p.
30. Torok M.E., Cooke F.J., Moran E. *Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology*, 2009: 844–5.
31. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. *The BMT Data Book*, 2nd ed. Cambridge University Press, 2009: 268–73.
32. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; Т. I: 159–201.

Is nutritional support necessary for patients with cancer?

O.A. Obukhova

SUMMARY

Cancer cachexia is a multifactorial paraneoplastic syndrome characterized by anorexia, body weight loss, loss of adipose tissue and skeletal muscle. Malnutrition significantly impairs quality of life and response to anti-neoplastic therapies.

The aim of nutritional support should be the prevention or reversal of malnutrition. The present review will focus on the nutritional support in cancer patients.

Keywords:

artificial nutrition, nutritional support, mucositis, haematological malignancies, surgical oncology, non-surgical oncology.

N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: olga_obukhova68@mail.ru

Принято в печать: 4 декабря 2009 г.

Необходима ли питательная поддержка больным с онкологическими заболеваниями?

O.A. Обухова

РЕФЕРАТ

Синдром анорексии-кахексии представляет собой паранеопластический симптомокомплекс, характеризующийся потерей аппетита, снижением массы тела, уменьшением массы жировой ткани и скелетных мышц. Нарушение питания достоверно ухудшает качество жизни и результаты противоопухолевого лечения. Цель питательной поддержки состоит в предотвращении или нивелировании нарушений питания. Представленный обзор литературы фокусируется на питательной поддержке онкологических больных.

Ключевые слова

искусственное питание, питательная поддержка, мукозит, опухоли кровотока, онкохирургия, нехирургическая онкология.

ВВЕДЕНИЕ

Оценка нарушений питательного статуса больного с онкологическим заболеванием преследует определенную цель — предупредить возникновение осложнений, связанных с недостаточностью питания. К сожалению, эта цель достижима лишь отчасти, т.к. синдром анорексии-кахексии не является простым синонимом плохого аппетита или питания, а возникает в результате сложных паранеопластических процессов.

Как известно, синдром анорексии-кахексии сопровождается снижением массы тела (МТ), стойким отсутствием аппетита, быстрым насыщением, извращением вкуса, выраженной слабостью и депрессией. В той или иной степени этот синдром встречается при любой локализации опухоли. Особенно заметны его проявления при поражении ЖКТ, когда в просвете ЖКТ имеется препятствие и нарушаются процессы пищеварения.¹

Прямой связи между объемом опухоли и потерей аппетита и МТ нет. Опухоль, объем которой не превышает 0,01 % общей МТ больного, может вызывать тяжелую потерю МТ, например, тяжелая кахексия при раке легкого не является прямым результатом нарушен-

ного питания или нарушенного всасывания пищи.²

Большинство клиницистов согласны, что истощение является фактором риска различных осложнений противоопухолевого лечения и увеличения смертности, однако питательные режимы онкологических больных оставляют желать лучшего. Среди множества доводов, оправдывающих осторожное использование искусственного питания, основные следующие: недостаточная конкретность практических советов при их большом разнообразии; недостаток доказательных исследований, основанных на большом количестве клинического материала; неоднозначность рекомендаций по проведению питательной поддержки. Подобные претензии можно перечислять и дальше. Это приводит к тому, что в повседневной онкологической практике роль питательной поддержки (ПП) сведена к минимуму, хотя оценка состояния питания больного — важная составляющая комплексного лечения, которая не должна быть прерогативой нутрициологов. Последствия неадекватного питания повышают токсичность противоопухолевого лечения, приводя к увеличению сроков госпитализации, повышая стоимость лечения и ухудшая качество жизни.

ни, и своевременная оценка состояния питания, проведенная клиницистом, должна быть одним из стандартных методов обследования онкологического больного.

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ

На сегодняшний день природа синдрома анорексии-кахексии до конца неясна. Тем не менее обнаружено, что в результате специфического воздействия опухоли повышается секреция провоспалительных цитокинов, инициирующих развитие системного воспалительного ответа,³ который становится персистирующим и характеризуется повышенной продукцией фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и интерферона- γ (ИФН- γ), а также индукцией ответа острой фазы. И если при наличии инфекционного поражения выброс цитокинов позволяет активировать иммунную систему и ускорить выздоровление, то у больного с онкологическим заболеванием развивается состояние, подобное хроническому воспалению. Как показано в экспериментальных работах, при назначении животным цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИФН- γ) появляются симптомы анорексии и истощения,^{4,5} уменьшается объем скелетной мускулатуры при относительной сохранности массы внутренних органов.⁶ Такие существенные перемены являются отражением комплексной перестройки метаболических процессов и в скелетной мускулатуре, и в печени каждого больного. При этом скорость синтеза белка в скелетных мышцах замедляется, в то время как распад белка усиливается или остается неизменным, а в печени ускоряется синтез белков острой фазы.⁷

Отсутствие аппетита, отмечаемое у большинства онкологических больных, возникает на фоне дисбаланса между гормонами, ответственными за чувство голода и насыщения.⁸ Известно, что в гипоталамусе синтезируется нейропептид-У, который является мощным стимулятором аппетита, а также кортикотропин-рилизинг фактор, обладающий противоположным свойством. Основными периферическими регуляторами потребления пищи выступают такие гормоны, как грелин, стимулирующий аппетит, и лептин, подавляющий его. В исследованиях последних лет было обнаружено, что цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) нарушают механизм обратной связи лептина и грелина, а также способствуют центральной стимуляции синтеза анорексигенных пептидов и подавлению секреции нейропептида-У, вызывая быстрое чувство насыщения.⁹⁻¹¹

Кроме того, показано, что увеличенная продукция медиаторов воспаления (ИЛ-6, ФНО- α) приводит к росту уровня кортизола, повышенной экспрессии миостатина и развитию резистентности к инсулину, что еще больше усиливает катаболизм.^{12,13}

Опухоль продуцирует специфические факторы, такие как протеолиз-индуцирующий фактор и липид-мобилизующий фактор, которые ускоряют распад белка и способствуют мобилизации жира из депо. В экспериментальных и клинических работах последних лет показана корреляция этих факторов с величиной потери МТ у животных и людей.^{14,15}

Известно, что онкологические больные могут терять МТ даже при нормальном питании. Возможно, причиной этого феномена является повышение потребности в энергии в сочетании с низким потреблением пищи. Однако на практике измеряемые энергетические потребности такого больного могут быть как повышенными, так нормальными или пониженными. Возможно, причина такой вариабельности заключается в различном гистологическом строении опухоли, стадии и распространенности болезни. Так, например, при раке поджелудочной железы и легких потребности в энергии возрастают, а при раке пищевода и желудка, наоборот, уменьшаются.^{16,17}

Противоопухолевое лечение (хирургическое, химиотерапевтическое и лучевое) способствует появлению новых сим-

птомов, влияющих на состояние питательного статуса. Их влияние зависит от вида лечения и индивидуальной переносимости.¹⁸

Очевидно, что такая сложная многоступенчатая перестройка метаболических процессов будет оказывать существенное влияние на результаты противоопухолевого лечения. В связи с этим ПП должна восприниматься как терапия, способная при необходимости уменьшить разницу между потребностями в нутриентах и реальным потреблением пищи, тем самым улучшая переносимость противоопухолевого лечения.

ОСОБЕННОСТИ ИСКУССТВЕННОГО ПИТАНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

Больные, поступающие на плановое оперативное вмешательство, в большинстве случаев рассматриваются как соматически компенсированные. К примеру, у больных раком пищевода при дисфагии III–IV степени существенное изменение белковых фракций сыворотки крови (общего белка и альбумина) отмечается только на поздних стадиях болезни.

Однако оперативное вмешательство и связанный с ним операционный стресс вызывают функциональную перестройку всех систем организма. Особенно это характерно для современной онкохирургии, где выполняемые расширенные комбинированные вмешательства отличаются особой травматичностью и приводят к значительному усилению катаболических процессов в послеоперационный период.

Потери азота в ранний послеоперационный период очень высоки. Например, при операциях по поводу рака пищевода, по нашим данным, в сутки теряется около 25 г азота, при операциях по поводу новообразований толстой кишки — порядка 17 г/сут.¹⁹ Связано это с тем, что для осуществления анаболических процессов в ране, поддержания синтезирующей функции печени, обеспечения адекватной работы иммунной системы необходимо большое количество пластического и энергетического материала, которым становятся мышечные белки, жировая ткань и кожа. Неиспользованные фрагменты миофибрилл выводятся почками, что способствует значительному повышению потерь азота.²⁰ Все это ведет к тому, что в ранний послеоперационный период отмечается резкое снижение концентрации белковых фракций крови. По нашим данным, при оперативных вмешательствах по поводу рака пищевода и кардиоэзофагеального рака при неосложненном течении послеоперационного периода на 2–3-и сутки после операции общий белок падает до 42 г/л, альбумин — до 25 г/л.

В настоящее время применение адекватной ПП рассматривается как обязательный компонент комплексной терапии в хирургической онкологии. Обоснованием этому служат результаты нескольких метаанализов проспективных рандомизированных исследований, опубликованные в течение последних лет. На большом количестве наблюдений показано, что адекватное искусственное питание в послеоперационный период достоверно снижает количество инфекционных осложнений, уменьшает длительность пребывания в стационаре, снижает себестоимость лечения.²¹⁻²³

Большое внимание уделяется исследованию эффективности ПП у истощенных больных. К этой категории относятся пациенты, потерявшие более 10% от исходной МТ за последние полгода, индекс массы тела (ИМТ) — отношение МТ (в кг) к росту (в м²) — которых менее 18,5, а концентрация альбумина менее 30 г/л.

В 2005 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования, проведенного во Франции, в которое было включено более 1000 больных, страдающих раком толстой кишки. Исследователи обнаружили, что на повышение ле-

тальности достоверно влияет потеря более 10% от привычной МТ в предоперационный период и гипоальбуминемия — в послеоперационный.²⁴

Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований, проведенные у пациентов с потерей МТ > 10% от привычной, показали, что назначение таким больным в периоперационный период искусственного питания (в течение 7 сут до и 7 сут после операции) достоверно снижает количество осложнений и смертность.²⁵⁻²⁸

На фоне возникающих в отдаленный послеоперационный период пострезекционных синдромов характер и адекватность питания заметно меняются. Например, после резекции пищевода возникает парез желудка (как результат ваготомии), а также мальабсорбция жиров. После резекции желудка или гастрэктомии нарушается утилизация жиров, белков, кальция, витаминов, возникает демпинг-синдром, анемия. Удаление тонкой или толстой кишки приводит к нарушению всасывания воды и электролитов, макро- и микронутриентов, появлению тяжелой диареи. Принципы ПП при развитии пострезекционных синдромов предполагают в первую очередь использование дополнительного перорального питания специальными смесями, а при отсутствии эффекта — назначение парентерального питания.²⁰

ОСОБЕННОСТИ ПИТАТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ НЕХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Результаты многочисленных исследований доказывают, что состояние питания является важным прогностическим фактором при противоопухолевой терапии. У истощенных больных чаще возникают побочные эффекты, они плохо отвечают на химиотерапию, долго находятся на стационарном лечении, в этой группе пациентов отмечается низкая выживаемость.

Рассматривая необходимость назначения ПП пациентам, получающим нехирургическое противоопухолевое лечение, следует помнить, что методом выбора является энтеральное питание (ЭП). При этом считается, что рутинное назначение искусственного питания на фоне химиотерапии не показано, т.к. оно не влияет ни на эффективность основного лечения, ни на уменьшение проявлений его токсичности.^{29,30}

Еще в 1994 г. были опубликованы результаты масштабного исследования, в ходе которого анализировалась эффективность применения ЭП на фоне химиотерапии. В исследование были включены пациенты с различной патологией и разнообразными режимами противоопухолевого лечения и ПП. Авторами было показано, что при умеренной степени нарушения питательного статуса или при его сохранности назначение ЭП не оказывает достоверного влияния ни на выживаемость, ни на снижение проявлений токсичности полихимиотерапии (ПХТ).³¹ Недавний метаанализ 4 контролируемых рандомизированных исследований также показал, что по сравнению с рутинным ведением дополнительное применение зондового ЭП на фоне проведения химио- или лучевой терапии не оказывало заметного влияния на выживаемость больных. Исследователи считают безопасным и полезным назначением дополнительно к естественной диете смесей для перорального питания. Показанием же для зондового питания (например, через пункционную гастростому) служит вероятность развития на фоне противоопухолевой терапии мукозитов, особенно эзофагита.³⁰

На сегодняшний день, согласно рекомендациям Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN), рутинное назначение парентерального питания во время проведения химиотерапии или облучения не показано. Тем не менее, если пациент истощен или предполагается, что в течение недели он будет голодать, а проведе-

ние ЭП невозможно, парентеральное питание становится необходимым.²⁹

Исследования, посвященные изучению эффективности ПП на фоне химиотерапии и облучения, показали, что назначение парентерального питания пациентам с нормальным питательным статусом и адекватным прохождением пищи по пищеводу нецелесообразно, поскольку не влияет на число инфекционных осложнений, выживаемость и тяжесть осложнений противоопухолевого лечения.³²

Нет исследований, сообщающих об удачной профилактике побочных эффектов лучевой или химиотерапии при использовании парентерального питания. Тем не менее при появлении тяжелых мукозитов или возникновении тяжелого постлучевого энтерита применение парентерального питания оправдано, причем на фоне гастроинтестинальной токсичности переносимость и эффективность краткосрочного парентерального питания выше, чем энтерального.³³⁻³⁵

Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что при нехирургическом лечении онкологических больных превентивное использование ПП нецелесообразно. Однако при выраженном истощении, развитии гастроинтестинальной токсичности или постлучевых поражениях ЖКТ назначение искусственного питания обосновано. Предпочтительным является энтеральный путь введения нутриентов, а при его невозможности или перспективе голодания в течение недели и более показано парентеральное питание.

ОСОБЕННОСТИ ПИТАТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Насколько необходима питательная поддержка в онкогематологии?

Безусловно, если ЖКТ не поражен, проявления белково-энергетической недостаточности (БЭН) минимальны. Тем не менее паранеопластические процессы универсальны, и у больных, получающих лечение по поводу гемобластозов, имеются те или иные признаки БЭН. Так, эпидемиологическое исследование, проведенное во Франции в 2006 г. и охватившее 2068 человек, показало, что около половины больных (39% обследованных), получавших противоопухолевое лечение по поводу гемобластозов, имели нарушение питательного статуса.³⁶

Мы провели скрининговое обследование больных, поступивших на лечение в отделение химиотерапии гемобластозов НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, перед противоопухолевой химиотерапией. В исследование был включен 31 пациент (19 мужчин, 12 женщин) в возрасте от 15 до 70 лет. Лимфомой страдали 87,1% обследованных больных, острым лейкозом — 12,9%. Все больные находились на естественном питании. В ходе исследования изучали баланс азота, энергетический баланс, антропометрические показатели: динамика МТ, ИМТ, электролитный и липидный статус. Было обнаружено, что потеря МТ за предшествующие полгода не превышала 10% от привычной. Умеренная анорексия отмечена у 36% больных, у 26% — дефицит МТ (ИМТ < 20), у 16% — ожирение I степени (ИМТ > 30). Баланс азота был умеренно отрицательным и составил $4,4 \pm 1,3$ г/сут (допустимые значения ± 3 г/сут). Концентрация альбумина и общего белка в сыворотке крови была в пределах нормы, хотя потребление белка в естественном рационе было умеренно снижено до $0,89 \pm 0,23$ г/кг (адекватное потребление — $1-1,2$ г/кг/сут) при достаточном энергетическом обеспечении (около 168 ккал на 1 г азота).

Таким образом, у большинства обследованных больных выявлены признаки умеренной БЭН и нарушения утилизации питательных субстратов.

Во время проведения цитостатической терапии проявления БЭН усиливаются, ухудшая непосредственный прогноз лечения, психическое и физическое состояние больных.^{37,38} Обусловлено это, с одной стороны, диспептическими явлениями, с другой — извращением вкусового восприятия.³⁹ Исчезновение вкусовой чувствительности (агевзия), появление извращенного вкуса (дисгевзия), анорексия часто сопровождают проведение ПХТ, совпадая по времени с развитием мукозитов различной степени тяжести.^{40,41}

По нашим данным, при проведении стандартных протоколов ПХТ происходит дальнейшая перестройка метаболических процессов в сторону преобладания катаболизма над анаболизмом. Начиная с 7–8-х суток химиотерапии при неосложненном течении отмечается значимое увеличение потерь азота (до $17,7 \pm 4,6$ г/сут) с последующим восстановлением анаболических процессов только к 21–28-м суткам.

На фоне применения антинеопластических лекарственных препаратов возникают мукозиты, борьба с которыми значительно повышает стоимость противоопухолевого лечения. Возникновение язвенных дефектов слизистой оболочки ЖКТ на всем его протяжении сопровождается болевым синдромом, ограничением в потреблении пищи и, что особенно важно, приводит к нарушению барьерной функции кишки и дислокации микроорганизмов за пределы ЖКТ, обуславливая инфекционные осложнения.⁴²

На частоту развития мукозитов влияет множество факторов, в т.ч. пол, возраст, состояние ротовой полости, схема химиотерапии, назначение кортикостероидов. Поражение слизистой оболочки ЖКТ отмечается в среднем у 40% пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Приблизительно у 50% больных это приводит к необходимости редукции дозы химиопрепаратов, назначению анальгетиков, парентерального питания и, как следствие, увеличению сроков лечения.^{43,44}

Наиболее часто мукозиты развиваются на фоне применения антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат), ингибиторов топоизомеразы II (этопозид, иринотекан), аналогов пиримидинов (цитарабин), аналогов пуринов (6-меркаптопурин, 6-тиогуанин), высоких доз алкилирующих агентов (бусульфид, циклофосфамид), а также на фоне введения антрациклинов (идарубицин, доксорубицин).⁴⁵ При назначении комбинации этих препаратов риск поражения слизистой оболочки ЖКТ значительно возрастает. Например, при использовании стандартного режима химиотерапии СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) при неходжкинских лимфомах частота развития стоматита, по разным данным, составляет от 2 до 10%, а при лечении лимфомы Ходжкина на фоне стандартного режима химиотерапии (ABVD — доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) — 3–8%.^{46–48}

Основным симптомом поражения ЖКТ является дисфагия разной степени выраженности, которая сопровождается болевым синдромом различной интенсивности и разнообразными диспептическими явлениями: тошнотой, рвотой, гиперсаливацией, метеоризмом, диареей (с 3–5-х суток проведения химиотерапии). Ограничивая себя в еде, особенно в приеме твердой пищи, больные провоцируют развитие БЭН, что уменьшает возможности специфической терапии. Назначение ПП на этом этапе лечения достаточно обосновано. Чаще всего на фоне химиотерапии возникают мукозиты I–III степени выраженности, не требующие проведения полного парентерального питания, назначение которого не приносит ощутимой пользы.

Так, в работе, опубликованной в 2006 г., сравнивались результаты применения парентерального питания и инфузионной терапии у больных, страдающих стоматитом IV степени. Было обнаружено, что назначение парентерального питания позволяет сохранить МТ больного, при этом никак не влияя на восстановление лейкоцитов периферической крови, длительность госпитализации, число инфекционных осложне-

ний, продолжительность антибактериальной терапии и сроки проведения следующего курса лечения.⁴⁹

Наиболее приемлемым видом ПП в этих случаях является жидкое дополнительное пероральное питание, позволяющее использовать естественный путь поступления нутриентов. Показано, например, что при сохранном питательном статусе средняя продолжительность пребывания больных в стационаре значительно меньше по сравнению с пациентами, имеющими симптомы БЭН.⁵⁰ Однако однозначно говорить о положительном влиянии дополнительного перорального питания специальными питательными смесями нельзя. Публикаций, посвященных этой проблеме, очень мало и результаты исследований крайне противоречивы.

С точки зрения развития тяжелых осложнений терапия, поражающая нижние отделы ЖКТ, гораздо опаснее вызывающей лишь стоматиты, поскольку она сопровождается не только алиментарной недостаточностью, но и развитием тяжелых поражений слизистой оболочки ЖКТ, вплоть до некротического энтероколита.^{51,52} Частота возникновения этих осложнений различна. Например, у пациентов, получающих лечение по поводу острого миелоидного лейкоза, на фоне стандартных протоколов химиотерапии (с антрациклинами) частота развития гастроэнтеритов колеблется от 10 до 50%.⁴³

Постановка назогастрального/назоюнонального зонда или имплантация гастро-/еюностомы для проведения энтерального питания в этой ситуации либо очень затруднительна, либо невозможна. При развитии тяжелых энтероколитов оправдано назначение парентерального питания, проведение которого является более безопасным и позволяет восполнить потребности больного в жидкости, электролитах и макронутриентах (белки, жиры и углеводы).⁵³

Иллюстрацией могут служить данные исследования, в котором изучалось влияние полного парентерального питания на отдаленные результаты лечения у больных, получавших циторедуктивную терапию с последующей трансплантацией костного мозга. В исследование было включено 137 пациентов старше 1 года. Одна группа больных получала полное парентеральное питание за неделю до начала и далее на протяжении всего курса лечения. Вторая группа больных получала раствор декстрозы с электролитами, витаминами и микроэлементами до начала лечения, а парентеральное питание назначалось в процессе лечения при развитии гастроэнтерита. Таким образом, в группе, длительно получавшей полное парентеральное питание, общая калорийность и поступление белка были значительно выше, чем в контрольной группе пациентов.

Непосредственные результаты лечения (приживление трансплантата, сроки госпитализации, число бактериемий) в группах сравнения не различались. Однако, наблюдая за этими больными в течение 2 лет, исследователи обнаружили следующее. В группе, получавшей парентеральное питание, были выше общая выживаемость, безрецидивный период и безрецидивная выживаемость. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что назначение парентерального питания во время проведения трансплантации костного мозга положительно влияет на отдаленные результаты лечения.⁵⁴

На сегодняшний день точных рекомендаций относительно назначения ПП в онкогематологии нет. В западных рекомендациях предлагается начинать искусственное питание при появлении признаков недостаточности питания (быстрая предшествующая потеря МТ, ИМТ < 18,5, альбумин < 30 г/л), при прогнозировании неадекватного поступления нутриентов в течение длительного времени (от 7 до 14 дней) или при сокращении естественного поступления пищи на 50%.⁵⁵

Оценка преимуществ выбора парентерального или энтерального питания затруднительна, т.к. исследования, посвященные этой теме, выполнены на малых группах пациентов,

а критерии сравнения весьма разнородны. Тем не менее, если нет противопоказаний для ЭП, нужно использовать этот вид питательной поддержки, применяя стандартные или специализированные смеси для питания и диету с исключением продуктов, содержащих дрожжи, а также сырые или термически не обработанные блюда.⁵⁶

В исследованиях последних лет, посвященных применению искусственного питания, активно изучается роль глутамина (условно заменимой аминокислоты) в комплексной терапии осложнений противоопухолевой цитостатической химиотерапии.

Глутамин — это условно заменимая аминокислота, активно участвующая в обмене веществ и играющая важную роль в обеспечении пластическим и энергетическим материалом. При развитии катаболического состояния образуется относительный дефицит глутамина, коррелирующий с тяжестью заболевания и увеличением смертности.

Глутамин — универсальный источник азота и энергетических субстратов для быстро пролиферирующих клеток: эпителия кишечника, лимфоцитов, ретикулоцитов, макрофагов, гепатоцитов, клеток экзо- и эндокринного аппарата поджелудочной железы и т.д. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о безусловной необходимости глутамина для адекватного функционирования иммунной системы, ЖКТ и скелетной мускулатуры.⁵⁷

В последние годы глутамин стал использоваться в онкогематологии как один из компонентов парентерального питания. В недавних работах сообщается, что назначение глутамина способствует улучшению баланса азота и функции иммунной системы, снижает риск инфекционных осложнений и тяжесть поражений слизистой оболочки ЖКТ, уменьшает длительность стационарного лечения и летальность.^{58,59}

Иллюстрацией вышесказанному служит исследование N. Piccirillo и соавт., в котором изучалась способность глутамина модулировать иммунитет и стимулировать репродукцию клеток ЖКТ. В исследование было включено 27 пациентов после проведения высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеточных элементов. Все больные, начиная со 2-х суток после трансплантации и далее в течение 14 дней, находились на полном парентеральном питании. Одна группа (15 пациентов) дополнительно получала глутамин в дозе 20 г/сут, вторая группа (10 пациентов) — в дозе 13,5 г/сут. Больным третьей группы (22 пациента) глутамин не назначался. При анализе полученных данных исследователи обнаружили, что в группе, получавшей в сутки 20 г глутамина, общее число лимфоцитов стало выше — $0,5 \times 10^9/\text{л}$ на 16–17-й день лечения, в группе, получавшей 13,5 г глутамина, — на 18-й день, а в группе стандартного парентерального питания — только на 29-й день.

Анализ субпопуляций лимфоцитов показал, что у больных, получавших глутамин, отмечались увеличение популяции клеток CD3+ и CD4+ и нормализация количества клеток CD16+ и CD56+. Кроме того, в «глутаминовых» группах тяжесть и продолжительность мукозитов, которая оценивалась по совокупности симптомов, была значительно меньше, чем в контрольной группе.⁶⁰

В другом рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании взрослым больным, получавшим миелосупрессивную химиотерапию, назначали глутаминообогащенное парентеральное питание, содержащее 20 г глутамина в сутки. Сравнивая результаты лечения, исследователи обнаружили, что медиана продолжительности нейтропении в «глутаминовой» группе составила 18 дней (от 9 до 29 дней) против 22,5 дня (от 13 до 48 дней) в контрольной группе.

Используя многофакторный статистический анализ, исследователи обнаружили, что у больных, получивших высоко-

дозную ПХТ с цитарабином, назначение глутамина достоверно сокращало сроки восстановления нейтрофилов.⁶¹

Конечно, глутамин вовсе не является панацеей. Напротив, существуют работы, оспаривающие значимость глутамина в комплексной сопроводительной терапии. Так, например, в исследовании R. Pytlík и соавт. (21 больной — «глутаминовая» группа, 19 больных — контрольная группа) показано, что дополнительное назначение 30 г глутамина в сутки на 2-й день и далее в течение 2 нед. после аутологичной трансплантации способствовало более раннему прекращению диареи, не влияя на тяжесть стоматитов, развитие раннего рецидива заболевания и смертность.⁶²

Как видим, результаты исследований неоднозначны. Возможно, это объясняется малым числом наблюдений (в каждом исследовании включено не более 50 человек), неоднородностью нозологии и различными критериями эффективности.

Следует сказать, что эффективность глутамина признана европейскими и американскими специалистами по искусственному питанию. В рекомендациях и европейской, и американской ассоциации парентерального и энтерального питания считается целесообразным парентеральное назначение глутамина онкогематологическим больным в составе комплексного парентерального питания в дозе от 0,3 до 0,6 г/кг/сут.²⁹

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БЭН — универсальный ответ на развитие злокачественного новообразования. Ее проявления имеются практически у 50% онкологических больных и особенно заметны при поражениях органов ЖКТ и легких и не так очевидны, например, при опухолях молочной железы или в онкогематологии. В любом случае питательный статус онкологического больного является важным прогностическим фактором при проведении противоопухолевого лечения. Считается доказанным, что при нарушенном питательном статусе отмечается высокий уровень токсичности на фоне химиотерапии или облучения, удлиняется срок госпитализации и повышается стоимость лечения, снижается работоспособность и ухудшается качество жизни. Оценка питательного статуса необходима в комплексном обследовании каждого онкологического больного. В рекомендациях американской ассоциации парентерального и энтерального питания нарушение питательного статуса определяется как неконтролируемая потеря МТ более 10% от привычной в течение 6 мес. или потеря более 5% от привычной МТ за последний месяц. В рекомендациях ESPEN предлагается проводить постоянный скрининг питательного статуса онкологических больных. Нарушения питания считаются тяжелыми, если потеря МТ в течение полугода составляет 10–15% от привычной, ИМТ < 18,5, а концентрация альбумина менее 30 г/л.

Питательные потребности онкологического больного принято рассчитывать как 20–25 ккал/кг/сут для лежачих больных и 25–30 ккал/кг/сут — для амбулаторных.⁶³ Потребности в белке считаются равными 1–1,2 г/кг МТ в сутки.^{29,64}

Однако оценка состояния питания не должна быть ограничена простым делением пациентов на истощенных и неистощенных. Главным образом, скрининг питательного статуса необходим в повседневной практике для принятия взвешенного решения о целесообразности назначения искусственного питания, сроках и режимах его проведения. Именно это поможет в достижении основной клинической цели — улучшения результатов лечения онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bozzetti F. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in cancer. Eur. J. Cl. Nut. Met. 2009; 1–5.

2. *Argiles J.M.* Cancer-associated malnutrition. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2005; 9(Suppl. 2): S39–50.
3. *Deans D.A., Wigmore S.J., Gilmour H.* et al. Elevated tumour interleukin-1beta is associated with systemic inflammation: a marker of reduced survival in gastro-oesophageal cancer. *Br. J. Cancer* 2006; 95: 1568–75.
4. *Langstein H.N., Doherty G.M., Fraker D.L.* et al. The roles of gamma-interferon and tumor necrosis factor alpha in an experimental rat model of cancer cachexia. *Cancer Res.* 1991; 51: 2302–6.
5. *Strassmann G., Fong M., Kenney J.S.* et al. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J. Clin. Invest.* 1992; 89: 1681–4.
6. *Costelli P., Carbo N., Tessitore L.* et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 2783–9.
7. *Bhogal A.S., Lorite M.L., Tisdale M.J.* Changes in nucleic acid and protein levels in atrophying skeletal muscle in cancer cachexia. *Anticancer Res.* 2006; 26: 4149–54.
8. *Davis M.P., Dreicer R., Walsh D.* et al. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1510–17.
9. *Inui A.* Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res.* 1999; 59: 4493–501.
10. *Laviano A., Russo M., Freda F., Rossi-Fanelli F.* Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. *Nutrition* 2002; 18: 100–5.
11. *Barber M.D., McMillan D.C., Wallace A.M.* et al. The response of leptin, interleukin-6 and fat oxidation to feeding in weight-losing patients with pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1129–32.
12. *McFarlane C., Plummer E., Thomas M.* et al. Myostatin induces cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF-kappaB-independent, FoxO1-dependent mechanism. *J. Cell Physiol.* 2006; 209: 501–14.
13. *Feinstein R., Kanety H., Papa M.Z.* et al. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 26055–8.
14. *Hirai K., Hussey H.J., Barber M.D., Price S.A., Tisdale M.J.* Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res.* 1998; 58: 2359–65.
15. *Tisdale M.J.* The 'cancer cachectic factor'. *Support Care Cancer* 2003; 11: 73–8.
16. *Moses A.W., Slater C., Preston T.* et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with w-3 fatty acids. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 996–1002.
17. *Обухова О.А.* Коррекция белковой и энергетической недостаточности у больных раком пищевода в предоперационном периоде препаратом «Изокал»: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998: 122 с.
18. *Van Cutsem E., Arends J.* The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2005; 9(Suppl. 2): S51–63.
19. *Мальков О.А.* Нарушения метаболизма и их коррекция при колоректальном раке и сопутствующем сахарном диабете 2 типа: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009: 215 с.
20. *Bobotka L.* Basics in clinical nutrition. Prague: Galen, 2004: 500 p.
21. *Bozzetti F., Gianotti L., Braga M.* et al. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: The joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin. Nutr.* 2007; 26: 698–709.
22. *Torosian M.H.* Perioperative nutrition support for patients undergoing gastrointestinal surgery: critical analysis and recommendations. *World J. Surg.* 1999; 23: 565–9.
23. *Heyland D.K., Montalvo M., MacDonald S.* et al. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a metaanalysis. *Can. J. Surg.* 2001; 44: 102–11.
24. *Alves A., Panis Y., Mathieu P.* et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch. Surg.* 2005; 140: 278–83.
25. *The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group.* Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 525–32.
26. *Bozzetti F., Gavazzi C., Miceli R.* et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients: a randomized clinical trial. *J. Parent. Enteral. Nutr.* 2000; 24: 7–14.
27. *Braga M., Gianotti L., Radaelli G.* et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch. Surg.* 1999; 134: 428–33.
28. *Senkal M., Zumbobel V., Bauer K.H.* et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch. Surg.* 1999; 134: 1309–16.
29. *Bozzetti F., Arends J., Lundholm K.* et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin. Nutr.* 2009; 28: 445–54.
30. *Arends J., Bodoky G., Bozzetti F.* et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 245–59.
31. *Klein S., Koretz R.L.* Nutrition support in patients with cancer: What do the data really show? *Nutr. Clin. Pract.* 1994; 9: 91–100.
32. *Koretz R.L., Lipman T.O., Klein S.* AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121(4): 970–1001.
33. *Louidice T.A., Lang J.A.* Treatment of radiation enteritis: a comparison study. *Am. J. Gastroenterol.* 1983; 8: 481–7.
34. *Scalopio J.S., Fleming C.R., Kelly D.G., Wick D.M., Zinsmeister D.C.* Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 217–22.
35. *Bozzetti F.* Home parenteral nutrition in radiation enteropathy. In: Home parenteral nutrition. F. Bozzetti, M. Staun, A. Van Gossum (eds.). CAB International Publ., 2006: 95–102.
36. *Michallet M., Beauvillain C., Goldwasser F.* et al. Nutrition and cancer: An Epidemiological Study in France. *Focus in Hematology.* Blood 2006; 108(11): Abstract P0927.
37. *Aquino V.M., Harvey A.R., Garvin J.H.* et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant.* 2005: 1–6.
38. *Serralde A., Crespo E., Lopez-Karnovitch X.* et al. Longitudinal assessment of nutritional status in adults with acute leukemia. *Clin. Nutr.* 2007; 2(Suppl. 2): 60–61, Abstract P092.
39. *Carroll J.K., Kohli S., Mustian K.M.* et al. Pharmacologic Treatment of Cancer-Related Fatigue. *Oncologist* 2007; 12: 43–51.
40. *Moody C., Seal C.J., Regnard C.F.B.* Taste and appetite in patients with advanced cancer. *Proc. Nutr. Soc.* 1998; 57: 85A
41. *Flint A., Raben A., Blundell J.E.* et al. Reproducibility, power and validity of Visual Analog Scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int. J. Obes.* 2000; 24: 38–48.
42. *Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D.* et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100(Suppl. 9): 1995–2025.
43. *Nicola P., Romani C., Cupelli L.* et al. Mucositis in patients with hematological malignancies: an overview. *Haematologica* 2007; 92: 222–31.
44. *Sonis S.T., Oster G., Fuchs H.* et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2201–5.
45. *Maule W.F.* gastrointestinal Toxicity of Chemotherapeutic Agents. In: The Chemotherapy Source Book, 2 ed. M.C. Perry (ed.). USA: W&W, 1996: 697–707.
46. *Nicola P., Romani C., Carloni C.* et al. Epidemiology of pain in hospital haematological setting: an Italian survey. *Leuk. Res.* 2008; 32: 197–8.
47. *Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S.* et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820–31.
48. *Johnson P.W., Radford J.A., Cullen M.H.* et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (IS-RCTN97144519). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9208–18.
49. *Schmid I., Schmitt M., Streiter M., Meilbeck R.* et al. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. *Eur. J. Cancer* 2006; 42(2): 205–11.
50. *Penalva A., Zulueta B., Alemany L.* et al. Dietic intervention in haematology patients. *Clin. Nutr.* 2006; 2(Suppl. 2): 542, abstr. P015.
51. *Gorschluter M., Marklein G., Hofling K.* et al. Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br. J. Haematol.* 2002; 117: 351–8.
52. *Hsu T.-F., Huang H.-H., Hung-Tsang Yen D.* et al. ED Presentation of Neutropenic Enterocolitis in Adult Patients with Acute Leukemia. *Am. J. Emerg. Med.* 2004; 22: 276–9.
53. *Iestra J.A., Fibbe W.E., Zwiderman A.H., Romijn J.A., Kromhout D.* Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23(9): 933–9.
54. *Weisdorf S.A., Lysne J., Wind D.* et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 43(6): 833–8.
55. *Arends J., Bodoky G., Bozzetti F.* et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 245–59.
56. *August D.A., Huhmann M.B.* A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *J. Parent. Enteral. Nutr.* 2009; 33: 472.
57. *Deutz N.E.P.* The 2007 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Amino acids between and within organs. The glutamate-glutamine-citrulline-arginine pathway. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 321–7.
58. *Duggan Ch., Gannon J., Walker W.A.* Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75(5): 789–808.
59. *Wilmore D.W., Schloerb P.R., Ziegler T.R.* Glutamine in the support of patients following bone marrow transplantation. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1999; 2: 323–7.
60. *Piccirillo N., Mattiis S., Laurenti L.* et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica* 2003; 88: 192–200.
61. *Scheid Ch., Hermann K., Kremer G.* et al. Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Glycyl-Glutamine-Dipeptide in the Parenteral Nutrition of Patients With Acute Leukemia Undergoing Intensive Chemotherapy. *Nutrition* 2004; 20: 249–54.
62. *Pytlík R., Benes P., Patorkova M.* et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30(12): 953–61.
63. *Fredrix E.W., Soeters P.B., Wouters E.F.* et al. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res.* 1991; 51: 6138–41.
64. *Barrera R.* Nutritional support in cancer patients. *J. Parent. Enteral. Nutr.* 2002; 26(Suppl. 5): 563–71.

Агрессивные лимфомы полости рта
и придаточных пазух носа у больных
СПИДом. Описание 9 случаевА.В. Пивник [1], Н.В. Серегин [2], М.В. Туманова [2], М.Г. Дубницкая [2],
Ю.Г. Пархоменко [3], А.М. Ковригина [4], О.А. Тишкевич [3], Е.Б. Ликунев [5]**Aggressive lymphomas of oral cavity
and accessory nasal sinuses in AIDS
patients: 9 cases report**A.V. Pivnik [1], N.V. Seregin [2], M.V. Tumanova [2],
M.G. Dubnitskaja [2], Yu.G. Parkhomenko [3],
A.M. Kovrigina [4], O.A. Tishkevich [3], E.B. Likunov [5]**SUMMARY**

Oral lymphomas are unusual in general hematological practice. We describe our 9 clinical cases of AIDS-associated lymphomas of oral cavity: plasmoblastic lymphoma — 4 pts, diffuse B-cell lymphoma — 3, Burkitt lymphoma — 2. Aggressive disease is characterized by low value of CD4+ T cells, high HIV viral load, coinfection with HIV and viral hepatitis C and B, initial involvement of oral cavity and accessory nasal sinuses, generalization. Treatment was conducted on background of intermittent highly active antiretroviral therapy (HAART). All patients received modified block chemotherapy NHL-BFM-90 — LB-M-04: predphase and 2 blocks of AC with Mabthera or without. Three patients achieved complete remission duration 6–24 months. Treatment failure in 6 pts was caused by poorest somatic status at presentation, disease progression, hepatitis C and B, low level of supportive care.

Keywords:

AIDS-related lymphomas, plasmoblastic lymphoma, block chemotherapy.

[1] Pirogov's National Medico-Surgical Center, Moscow

[2] Clinical Hospital №60, Moscow

[3] Clinical Infection Hospital №2, Moscow

[4] N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

[5] Federal Center of pediatric hematology, oncology, immunology, Moscow

Контакты: pivnik@blood.ru

Принято в печать: 7 декабря 2009 г.

РЕФЕРАТ

Представлено описание 9 случаев агрессивных СПИД-ассоциированных лимфом: плазмобластная лимфома у 4 пациентов, диффузная В-крупноклеточная лимфома — у 3, лимфома Беркитта — у 2. Они характеризуются низким содержанием лимфоцитов CD4+, высокой вирусной нагрузкой, коинфекцией ВИЧ и гепатитами С и В, агрессивным течением, исходным поражением полости рта и придаточных пазух носа, генерализацией. Лечение проводилось на фоне интермиттирующих курсов высокоактивной антиретровирусной терапии. Использовалась модифицированная в ГНЦ РАМН NHL-BFM-90 блоковая программа — ЛБ-М-04 — предфаза и два блока АС с маб-терой или без. У 3 больных получена полная ремиссия продолжительностью 6–24 мес. Неудачи в лечении наших больных обусловлены прогрессией лимфомы, тяжелым соматическим статусом, вирусными гепатитами, недостаточностью сопроводительной терапии.

Ключевые слова

СПИД-ассоциированные лимфомы полости рта, плазмобластная лимфома, блоковая полихимиотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом в мире растет число больных с ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология ВИЧ аналогична таковой вирусных гепатитов С и В.¹ В западных странах основное число впервые инфицированных вначале приходилось на долю частых гомосексуальных контактов (промикуитет), но постепенно выявилась передача вируса от наркомана к наркоману при использовании одного шприца.² В России основным путем инфицирования ВИЧ является именно шприцевой.³ По данным Национальной программы профилактики СПИДа в США (UNAIDS),⁴ с 1980 по 2005 г. в мире зарегистрировано около 50 млн ВИЧ-инфицированных, включая 1 млн человек в России. За время эпидемии с 1980-х годов от ВИЧ-инфекции умерло 22 млн человек, в основном в Африке. По данным В.В. Покровского и соавт., в 1987–2006 гг. в России зарегистрировано 288 708 случаев ВИЧ-инфекции,

в 2008 г. число больных ВИЧ превысило 400 000.¹ На долю шприцевого пути передачи при внутривенном введении психотропных средств приходится 52%, доля гетеросексуальных контактов в инфицировании за последние 6 лет выросла в 5 раз: с 6% в 2001 г. до 34% в 2007 г.; доля гомосексуальных контактов составляет 0,4%.⁵ По данным МГЦ СПИД, в 2007 г. количество ВИЧ-инфицированных в Москве составило 23 000 человек. Ожидаемое количество ВИЧ-инфицированных в Москве в 2008 г. составило 40 000.⁶

В III стадии ВИЧ-инфекции возникает синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД), который характеризуется появлением комплекса известных заболеваний, определяющего его характер и тяжесть: туберкулез, грибковые, бактериальные, вирусные, паразитарные инфекции, опухоли.⁷ По данным J.J. Goedert и соавт., с начала эпидемии СПИДа до введения высокоактивной антиретровирусной тера-

[1] Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

[2] Городская клиническая больница №60, Москва

[3] Клиническая инфекционная больница №2, Москва

[4] РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

[5] ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва

пии (ВААРТ) частота лимфом у ВИЧ-инфицированных лиц увеличилась в 168 раз по сравнению с общей популяцией.⁸ Введение ВААРТ с 1996 г. значительно увеличило продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, уменьшилась заболеваемость и смертность от СПИД-ассоциированных заболеваний, поэтому агрессивные лимфомы чаще становятся первым проявлением СПИДа.⁹ В настоящее время доля лимфом в структуре СПИДа выросла с 4% в 1994 г. до 16% в 1998 г.¹⁰ По данным отечественных авторов, причиной смерти 7% больных СПИДом стали злокачественные лимфомы.¹¹ При СПИДе развиваются преимущественно агрессивные лимфомы, редко и чаще у пожилых выявляются зрелоклеточные лимфомы, включая хронический лимфолейкоз.

По данным А. Carbone,¹² среди агрессивных лимфом, ассоциированных со СПИДом (СПИД-лимфома), с поражением полости рта и придаточных пазух носа выделяют: диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), плазмощитовидный вариант лимфомы Беркитта, внеполостной вариант первичной лимфомы полостей (ПЛП), плазмобластную лимфому полости рта. При этих вариантах лимфом часто обнаруживается инфицированность не только ВИЧ, но и вирусами Эпштейна—Барр и саркомы Капоши (HHV-8) (табл. 1).

Мы наблюдаем больных СПИДом с агрессивными лимфомами с 2002 г. (КИБ №2, МГЦ СПИД, гематологическое отделение ГКБ №60, Москва), амбулаторный прием осуществляется в медицинском центре «Диагност». Отмечено, что самая частая локализация агрессивных СПИД-лимфом — ЖКТ. Клиника агрессивных лимфом желудка и кишечника такая же, как в общей популяции, но, кроме того, часто проявляются инфекции, обусловленные СПИДом.¹³ Коинфекция ВИЧ и гепатитами С и В составила 85%, основной путь передачи инфекций — внутривенное введение психотропных средств одним шприцем и иглой сразу несколькими лицами, несмотря на доступность одноразовых комплектов.

Наблюдая 200 больных с агрессивными СПИД-лимфомами, мы обнаружили необычное, ранее не встречавшееся в таком количестве и так ярко проявлявшееся клинически поражение полости рта и придаточных пазух носа, побудившее нас к изучению данных литературы и публикации настоящего сообщения.

Первичная лимфома полостей (primary effusion lymphoma) — редкий тип лимфом, характеризуется выпотом в полостях тела (перикард, плевра, брюшная полость). В выпоте имеются клетки без одновременного обнаружения опухолевых масс. Опухолевые клетки сходны с иммунобластами и анапластическими клетками с не-В-, не-Т-фенотипом, экспрессируют CD45+, HLA-DR+, обнаруживаются маркеры плазматической дифференцировки: CD38, Vs38c, CD138; не отмечается экспрессии пан-В-клеточных антигенов: CD19, CD20, CD79a. Наряду с саркомой Капоши этот вариант опухоли связан с HHV-8. Недавно был описан солидный вари-

ант ПЛП, который по клеточному составу не отличался от классического типа,¹⁴ во всех случаях выявлялся HHV-8, в 30% — коинфекция ВИЧ и гепатитом С,¹⁵ преимущественно поражается ЖКТ.

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) — редкий вариант СПИД-лимфомы, составляет 1% всех агрессивных СПИД-лимфом. Впервые в 1997 г. Н. J. Delecluse и соавт. описали подтип ДВККЛ при ВИЧ/СПИДе и классифицировали его как плазмобластную лимфому полости рта.¹⁶ У ВИЧ-негативных пациентов риск возникновения ПБЛ связан с иммуносупрессивной терапией после трансплантации органов и тканей. Медиана возраста составляет 30 лет, инфицирование вирусом Эпштейна—Барр обнаруживается у 60% больных, роль HHV-8 не доказана. Субстратом опухоли являются крупные клетки с морфологией иммунобластов и плазмобластов, как правило, с высокой митотической активностью. Опухолевые клетки имеют признаки плазмощитовой дифференцировки VS38c, CD38, MUM-1, CD138¹⁶ при отсутствии экспрессии CD45, CD20; вместе с тем нередко присутствует слабая экспрессия CD79a.¹⁷ При ПБЛ поражаются полость рта и придаточные пазухи носа, реже — другие органы и ткани, включая скелет. По данным S. D. Nasta, при проведении СНОР выживаемость составляет 75%,¹⁸ а при добавлении ритуксимаба (Мабтера) частота полных ремиссий достигает 80%. ВААРТ значительно улучшает прогноз.

В гематологическом отделении московской ГКБ №60 мы наблюдали 9 пациентов с агрессивными СПИД-лимфомами с поражением полости рта и придаточных пазух носа. При первичном исследовании по данным трепанобиопсии вовлечение костного мозга не выявлено ни у одного больного. Лечение ВИЧ почти у всех больных начато препаратами из МГЦ СПИД одновременно с лечением лимфомы и проводилось поочередно: пациенты получали ВААРТ в перерывах между курсами противоопухолевой химиотерапии. Использовались следующие схемы ПХТ: NHL-BFM-90 — три блока АВ, этот же модифицированный протокол — ЛБ-М-04,¹⁹⁻²² СНОР и СНОРЕ.

ЛБ-М-04 (ГНЦ РАМН) на основе модифицированного протокола NHL-BFM-90

Предфаза:

Циклофосфан 200 мг/м² в/в в 1–5-й день.

Дексаметазон 20 мг/м² в/в в 1–5-й день.

Курс А:

Дексаметазон 10 мг/м² в/в в 1–5-й день.

Доксорубин 50 мг/м² в/в в 3-й день.

Винкристин 2 мг/м² в/в в 1-й день.

Ифосфамид 800 мг/м² в/в с урометоксаном в 1–5-й день.

Метотрексат 1000 мг/м² в/в капельно за 4 ч в 1-й день, через сутки лейковорин 25 мг/м², 12 введений за 3 дня.

Цитозар 150 мг/м² в/в в 4–5-й день.

Везид 100 мг/м² в/в в 4–5-й день.

Люмбальные пункции с интратекальным введением трех препаратов (метотрексат 12 мг, цитозар 30 мг, дексаметазон 4 мг).

Интервал 21 день.

Курс С:

Дексаметазон 10 мг/м² в/в в 1–5-й день.

Везид 150 мг/м² в/в в 3–5-й день.

Метотрексат 1 г/м² в/в в 1-й день с лейковорином.

Винбластин 6 мг/м² в/в в 1-й день.

Цитозар 1 г/м² в/в во 2–3-й день.

Люмбальная пункция с введением трех препаратов.

Дозы метотрексата в курсах А и С и дозы цитозара в курсе С вынужденно снижены из-за длительности и тяжести агранулоцитоза, коинфекции гепатитами С и В. Мабтера в дозе 375 мг/м² перед курсами А и С вводилась только одно-

Таблица 1. Частота обнаружения инфицированности вирусами Эпштейна—Барр (ЭБВ) и саркомы Капоши (HHV-8) у больных с ВИЧ-ассоциированными лимфомами¹²

ВИЧ-ассоциированные лимфомы	Частота обнаружения ЭБВ, %	Частота обнаружения HHV-8, %
Плазмощитовидный вариант лимфомы Беркитта	60	—
Плазмощитовидный вариант ДВККЛ	100	—
ПЛП	90	100
Внеполостной солидный вариант ПЛП	90	100
Плазмобластная лимфома полости рта	80	—
ДВККЛ, ассоциированная с HHV-8 и болезнью Кастлмана	—	100

му больному, у которого СПИД протекал без гепатитов. Агранулоцитозы продолжительностью от 3 до 10 дней развились у всех пациентов и купировались введением колониестимулирующих факторов. У 4 больных агранулоцитозы осложнились сепсисом с развитием полиорганной недостаточности и закончились летальным исходом. К ноябрю 2009 г. трое больных остаются в полной ремиссии.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Больной С.И., 27 лет, москвич, техник, не работает. Коинфекция ВИЧ и гепатитами С и В с 2003 г.; продолжительность жизни в группе риска — 5 лет. Путь заражения — шприцевой. В 2005 г. появились птоз правого века (рис. 1) и увеличение небной миндалины справа и лимфоузла на шее справа, кандидоз полости рта (рис. 2), элемент саркомы Капоши на стопе (рис. 3). Уровень Т-лимфоцитов CD4 — 162 клетки/мкл, вирусная нагрузка (ВН) — 19 500 копий/мл. ВААРТ назначена одновременно с диагнозом лимфомы — вирасепт, эпивир, зерит. МРТ головы: признаки объемного образования основания черепа с распространением на основную пазуху и наличием экстракраниального компонента в проекции носоглотки справа. Биопсия верхнешейного лимфоузла: ДВККЛ.

В крови: гемоглобин — 135 г/л, эритроциты — $3,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $3,3 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 45%, лимфоциты — 25%, моноциты — 15%, эозинофилы — 2%, тромбоциты — 189×10^9 /л, СОЭ — 30 мм/ч, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 340 ЕД/л. Проведен курс ПХТ по программе СНОРЕ, который осложнился агранулоцитозом и сепсисом, приведшим к гибели больного. На секции выявлены лимфома с поражением основания черепа, придаточных пазух носа и носоглотки, отек головного мозга с вклиниванием в большое затылочное отверстие. Агранулоцитоз: язвенно-некротический стоматит, субплевральные кровоизлияния в верхней доли легкого справа, субэпипи- и субэндокардиальные, субарахноидальное кровоизлияния в затылочной доле правого полушария.

Больной П.А., 30 лет, москвич, водитель, не работает. В 2002 г. при удалении зубов обнаружена опухоль левой верхнечелюстной пазухи (рис. 4); биопсия опухоли: плазмобластная лимфома. В ГКБ №33 проведена лучевая терапия вовлеченной области — СОД 20 Гр. Через 3 мес. рецидив; в ГКБ №81 впервые установлен диагноз ВИЧ-инфекции; продолжительность жизни в группе риска (наркомания) — 4 года.

Уровень Т-лимфоцитов CD4 — 66 клеток/мкл, Т-лимфоцитов CD8 — 708 клеток/мкл. ВН — 68 500 копий/мл. ВААРТ получал одновременно с установлением диагноза лимфомы. На КТ: атрофия головного мозга, объемное образование левой половины верхней челюсти. В крови: гемоглобин — 142 г/л, эритроциты — $4,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $6,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 45%, лимфоциты — 25%, моноциты — 15%, эозинофилы — 5%, тромбоциты — 240×10^9 /л, СОЭ — 17 мм/ч. Реактивация вируса Эпштейна—Барр по высоким показателям специфических IgG, IgM (РОИЦ, РАМН); иммунохимический анализ белков сыворотки крови и мочи (ГНЦ РАМН): альбумин — 56,7%, α_1 -глобулины — 3,9%, α_2 -глобулины — 8,7%, β -глобулины — 13,8%, γ -глобулины — 17,4%. IgG — 211 МЕ/мл, IgA — 485 МЕ/мл, IgM — 149 МЕ/мл. Моноклональной секреции не выявлено, обнаружено повышение уровня поликлонального IgA. Миелограмма: бласты — 0,8%, промиелоциты — 1%, миелоциты — 9,4%, лимфоциты — 11,2%, палочкоядерные — 21,2%, сегментоядерные — 27,6%, эозинофилы — 2%, базофилы — 0%, моноциты — 6,8%, плазматические клетки — 0,4%, эритрокарициты — 8,4%.



Рис. 1. Птоз правого века у больного СПИДом с диффузной В-крупноклеточной лимфомой полости рта



Рис. 2. Опортунистические инфекции: кандидоз полости рта у больного СПИДом



Рис. 3. Элементы саркомы Капоши на стопе

Трепанобиопсия не выявила вовлечения костного мозга. Гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования по старым блокам: плазмобластная лимфома.

Получил СНОР, но в связи с недостаточным клиническим ответом проведен курс EDHAP с цисплатином со значительным эффектом (рис. 5). Через несколько месяцев наступило прогрессирование. Получил дексаметазон в/в капельно в 1–5-й день, циклофосфан 3 г в/в капельно в 1-й день, метотрексат 8 г за 4 ч на 8-й день с лейковорином 25 мг через

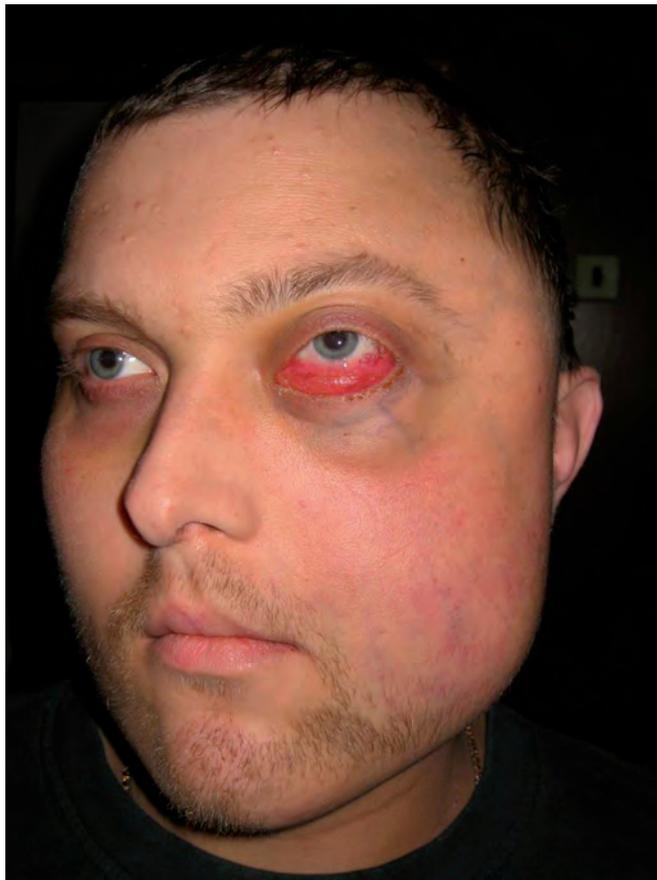


Рис. 4. Плазмобластная лимфома левой верхнечелюстной пазухи у больного СПИДом

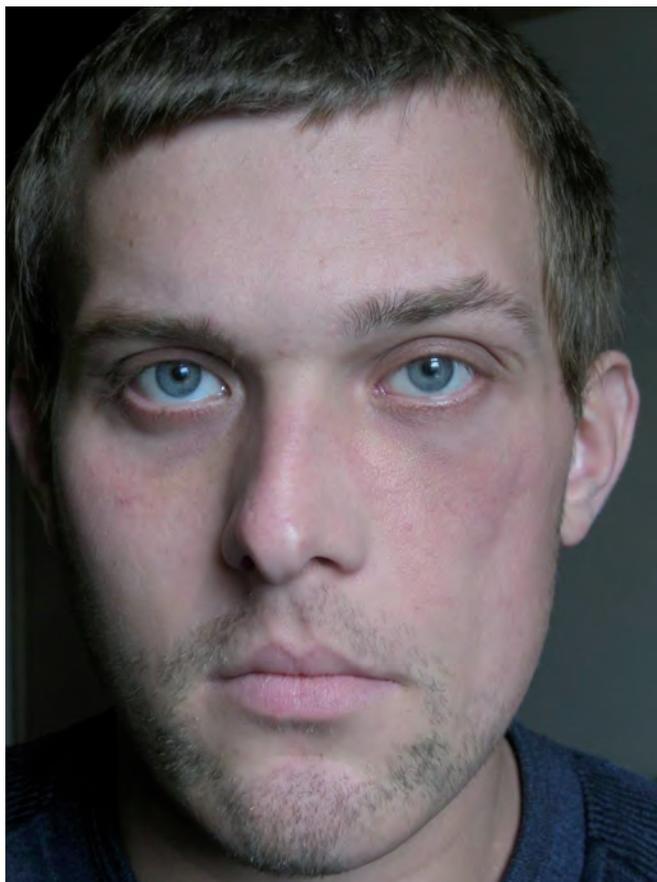


Рис. 5. Хороший эффект терапии EDNAP с цисплатином у больного с плазмобластной СПИД-ассоциированной лимфомой и поражением придаточных пазух носа

сутки, всего 12 введений. Далее курсы M2 с доксорубицином, ESNAP. Последнее введение алкерана 300 мг в/в капельно

также не привело к успеху. Смерть наступила от прогрессии на фоне агранулоцитоза и сепсиса. Секции не было.

Больной М.М., 30 лет, москвич, водитель, не работает. Коинфекция ВИЧ и гепатитом С с 2002 г., путь заражения — шприцевой, ВААРТ не получал. Весной 2008 г. поступил в ЛОР-отделение ГKB №60 с инфильтратом ротоглотки слева, терапия антибиотиками не привела к уменьшению опухоли. Больной по желанию семьи продолжил лечение в ЛОР-отделении ГKB №1, откуда по тем же причинам переведен в клинику «Нейровита», где вновь подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции, больной переведен в КИБ №2. Уровень Т-лимфоцитов CD4+ составил 106 клеток/мкл. ВН — 83 400 копий/мл, назначена ВААРТ. В связи с ростом опухоли полости рта с переходом на гортань наложена трахеостома (рис. 6). Проведена биопсия опухоли с ИГХ-исследованием. Заключение: лимфома Беркитта.

При осмотре: кахексия, обширные язвенно-некротические поражения обеих голеней гнойно-воспалительного характера. Не передвигается самостоятельно из-за полиневрита. Большая опухоль ротоглотки с некрозом, увеличение подчелюстных лимфоузлов слева. На КТ: увеличение лимфоузлов в передневерхнем средостении до 6 см. В крови: гемоглобин — 80 г/л, эритроциты — $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $6,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 45%, лимфоциты — 25%, моноциты — 15%, эозинофилы — 5%, тромбоциты — 240×10^9 /л, ЛДГ — 200 ЕД/л. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) программы «Мультиплекс» (ГНЦ РАМН): в сыворотке крови ДНК вируса гепатита В, цитомегаловируса, парвовируса В19 не обнаружены. ДНК ВИЧ-1 в мононуклеарах венозной крови — 25 000 копий/1 млн клеток. Генотип вируса гепатита С — 3а, ВН — $2,8 \times 10^6$ копий/мл. УЗИ: умеренное увеличение печени и селезенки. Трепанобиопсия: костный мозг не вовлечен.

ВААРТ получал в перерывах между курсами ПХТ. Проведена ПХТ по модифицированной программе ЛБ-М-04 (ГНЦ РАМН). Агранулоцитоз с 6-го по 10-й день купирован введением лейкоцита. Развился трахеопищеводный свищ, поставлен назогастральный зонд, вскоре наложена гастростома. После восстановления показателей крови проведен курс С: мабтера 500 мг в 0-й день, дексаметазон 20 мг в/в в 1–5-й день, вепезид 200 мг в/в в 3–5-й день, метотрексат 1 г в/в в 1-й день с лейковорином, как в курсе А, цитозар 2 г в/в во 2–3-й день, люмбальная пункция с введением трех препаратов. Агранулоцитоз с 6-го по 11-й день купирован лейкоцитимом. Несмотря на сокращение массы опухоли, состояние больного прогрессивно ухудшалось, в мае 2009 г. наступила смерть на фоне полиорганной недостаточности.

Больной Е.С., 30 лет, москвич, слесарь, не работает. Антитела к ВИЧ и коинфекция гепатитами С и В с 1998 г. Путь заражения — шприцевой, ВААРТ не получал. С ноября 2006 г. появилась клиника левостороннего гайморита. С марта по апрель 2007 г. обследован в гематологическом отделении больницы им. С.П. Боткина, где выявлены экзофтальм слева, язвенно-некротическое поражение глотки. При КТ: мягкотканное образование в решетчатом лабиринте, левой глазнице, верхнечелюстной пазухе (рис. 7). Биопсия с ИГХ: массивная пролиферация крупных клеток типа иммунобластов, отдельные крупные многоядерные клетки CD20+, CD30+, CD68+ — иммунофенотип В-клеточной лимфомы с коэкспрессией CD30+. Поставлен диагноз ДВККЛ.

В крови: гемоглобин — 152 г/л, эритроциты — $4,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $2,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 45%, лимфоциты — 25%, моноциты — 15%, эозинофилы — 5%, тромбоциты — 240×10^9 /л, ЛДГ — 200 ЕД/мл. ВН — 257 000 копий/мл. Миелограмма: бласты — 1%, гранулоциты нейтрофильные — 45%, эозино-

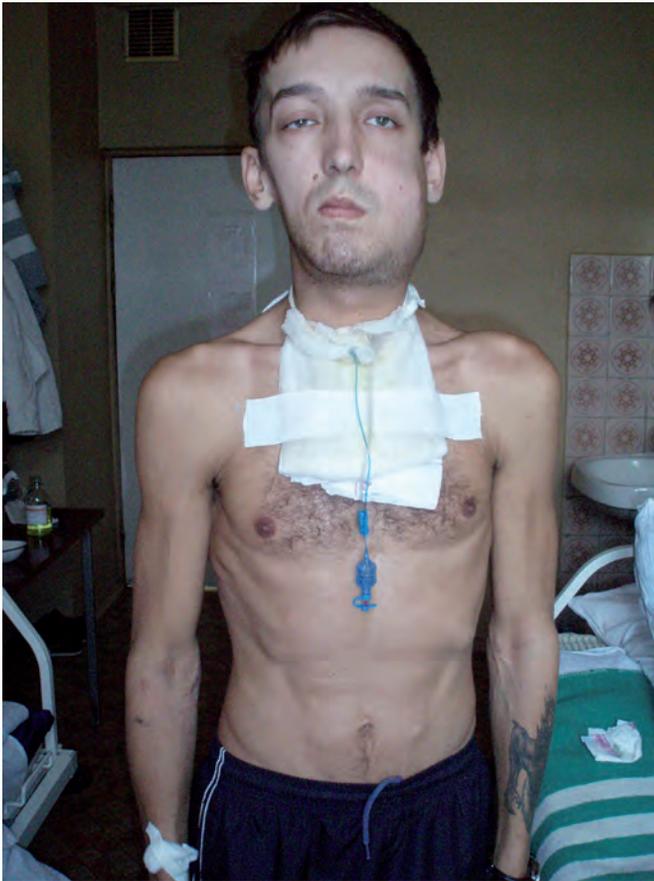


Рис. 6. Рост лимфомы Беркитта в полости рта с переходом на гортань, трахеостома у больного СПИДом

филы — 7%, лимфоциты — 10%, моноциты — 2%, плазматические клетки — 1%, эритрокариоциты — 25%. Трепанобиопсия от 20.03.07: сохранный костный мозг без признаков инфильтрации опухолью. КТ и УЗИ: увеличение печени, селезенка 12 × 9 × 6 см. Ликвор не изменен.

Проведено лечение: блок А по протоколу NHL-BFM-90 в 1–5-й день. Дексаметазон 18 мг в/в, винкристин 2 мг, вепезид 180 мг, цитозар 270 мг, метотрексат 1800 мг, лейковорин 25 мг (12 введений), ифосфамид 500 мг; интратекально — метотрексат 12 мг, цитозар 30 мг, дексаметазон 4 мг. 6-дневный агранулоцитоз купирован введением нейпогена. Опухолевая инфильтрация резко уменьшилась в объеме, продолжена блоковая терапия АС по модифицированной программе ЛБ-М-04 (ГНЦ РАМН):²¹ 6–10-дневные периоды агранулоцитоза купированы лейкоцитимом. Уровень Т-лимфоцитов CD4 — 413 клеток/мкл. ВН — 6500 копий/мл. ВААРТ получал в перерывах между курсами ПХТ. В ГКБ №33 получил лучевую терапию на область поражения в СОД 30 Гр. Достигнута полная ремиссия, с декабря 2007 г. пациент ведет активный образ жизни. На июнь 2009 г.: уровень Т-лимфоцитов CD4 — 130 клеток/мкл, РНК ВИЧ не определяется, продолжает получать ВААРТ.

Больной К.А., 40 лет, москвич, продавец, не работает. ВИЧ-инфекция и гепатит С с 2008 г.; продолжительность жизни в группе риска — 5 лет. Исходный уровень Т-лимфоцитов CD4 — 400 клеток/мкл. ВН — 257 000 копий/мл. ВААРТ получает со времени диагностики лимфомы. В полости рта, в области альвеолярного отростка правой верхней челюсти, твердого нёба и правой верхнечелюстной пазухи определялась большая синюшная опухоль, мягкие ткани правой половины лица отечные (рис. 8). КТ черепа: опухоль правой половины лица с вовлечением в процесс альвеолярного отростка правой верхней челюсти, твердого нёба и правой верхнечелюстной пазухи, лимфаденопатия аксиллярных лимфоузлов.

Получил предфазу и курсы А и С 1-го блока АС протокола ЛБ-М-04 с мабтерой. Опухоль полости рта исчезла, контуры лица приобрели нормальные очертания (рис. 9), больной прекратил противоопухолевое лечение. До сентября 2009 г. находится в полной ремиссии, получает ВААРТ, уровень Т-лимфоцитов CD4 — 215 клеток/мкл, РНК ВИЧ не определяется.

Больной Б.Р., 30 лет, москвич, водитель, не работает, провел в местах лишения свободы с перерывами 10 лет; продолжительность жизни в группе риска — 10 лет. ВИЧ-инфекция, гепатит С, сифилис — с 2001 г. В 2006 г. выявлена большая распадающаяся опухоль полости рта в области альвеолярных отростков слева (рис. 10 и 11).

При осмотре: дефицит массы тела, орофарингеальный кандидоз, доступ к периферическим венам отсутствует из-за многолетнего внутривенного введения наркотиков, инфицированная рана после подкожного введения наркотиков. Биопсия опухоли с ИГХ: плазмобластная лимфома с поражением мягких тканей, костей лицевого черепа, кожи, внутригрудных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфоузлов. Проведение



Рис. 7. Компьютерная томография: мягкотканное образование в решетчатом лабиринте, левой глазнице, верхнечелюстной пазухе у больного СПИДом с диффузной В-крупноклеточной лимфомой



Рис. 8. Опухолевидное образование правой половины лица с вовлечением в процесс альвеолярного отростка правой верхней челюсти, твердого нёба и правой верхнечелюстной пазухи у больного СПИДом с лимфомой Беркитта



Рис. 11. Распадающаяся плазмобластная лимфома области альвеолярных отростков слева вверху у больного СПИДом



Рис. 9. Тот же больной после проведения предфазы и одного блока лечения АС + мабтера

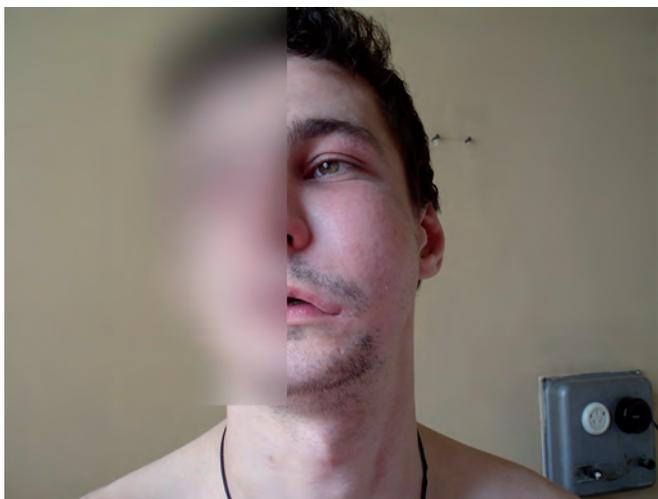


Рис. 10. Внешний осмотр: плазмобластная лимфома левой верхнечелюстной пазухи у больного СПИДом

ны предфазы циклофосфаном и дексаметазоном и курс А блока АС протокола ЛБ-М-04. На фоне лечения опухоль полости рта исчезла (рис. 12). Пациент надолго исчез из поля зрения врачей, через 6 мес. пришел с жалобами на увеличение правого яичка (в пунктате яичка — массивное разрастание крупных клеток с бластной морфологией, преимущественно с морфологией иммунобластов) и появления узлов на туловище и конечностях (рис. 13). С крайне затянутыми перерывами на

протяжении 30 мес. получал два блока АС, включая мабтеру, протокол GEMOX: гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно в течение 30 мин в 1-й день, оксалиплатин 130 мг/м² в/в капельно во 2-й день, 1 раз в 3 нед. Генерализация лимфомы продолжалась с вовлечением костного мозга — лейкомизация, поражение ЦНС. Наступила смерть. Секции не было.

Больной К.Ю., 30 лет, москвич, электрик, не работает. ВИЧ-инфекция выявлена в 2008 г., ВН — 83 400 копий/мл, уровень Т-лимфоцитов CD4 — 20 клеток/мкл, ВААРТ не получал. В феврале 2008 г. выявлено массивное разрастание опухоли твердого нёба с нарушением речи и глотания (рис. 14). Также выявлены кондиломы крайней плоти (рис. 15). По данным биопсии с ИГХ: плазмобластная лимфома левой верхнечелюстной пазухи с прорастанием в полость рта и глазницу. Получил предфазу и курс А блока АС ЛБ-М-04 с положительным эффектом: опухолевые изменения полости рта регрессировали. После длительного перерыва получил курс ШНОР, после которого долго не появлялся, в июле 2009 г. поступил в КИБ №2, где умер от прогрессии лимфомы, секции не было.

Больной И.Х., 38 лет, москвич, водитель, не работает. Коинфекция ВИЧ и гепатитами С и В с 2007 г.; продолжительность жизни в группе риска — более 10 лет, путь заражения — шприцевой. Уровень Т-лимфоцитов CD4 — 10 клеток/мкл. ВН — 100 000 копий/мл, назначена ВААРТ. В августе 2008 г. появилась синюшная опухоль в области десен и твердого нёба слева с распадом (рис. 16). Периферические лимфоузлы, селезенка не увеличены, печень выступает из-под реберной дуги на 4 см. Выполнена биопсия с последующим ИГХ- и гистологическим исследованиями (РОИЦ РАМН). Субстратом опухоли являются крупные клетки с округлыми или округло-овальными ядрами, умеренно конденсированным насыщенным хроматином, одним крупным центрально расположенным или несколькими небольшими ядрышками, базофильно-окрашенной цитоплазмой — клетки с морфологией иммунобластов и плазмобластов (рис. 17); отмечен высокий митотический индекс. Клетки несут признаки морфологической и иммунофенотипической плазмочитарной дифференцировки и характеризуются отсутствием В-линейно-ограниченных маркеров: CD20–, CD79a–, PAX5– (рис. 18); выявлена экспрессия маркеров плазмочитарной дифференцировки: CD38+, MUM-1+, CD138+. Характерным иммунофенотипическим признаком является экспрессия IgG при отсутствии позитивной реакции с IgM; отмечается рестрикция κ-цепи. Биопсия с ИГХ-исследованием: CD138+, ВоВ.1+, CD45+, индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 90% позитивных клеток опухолевого субстрата. Диагноз — плазмобластная лимфома полости рта.

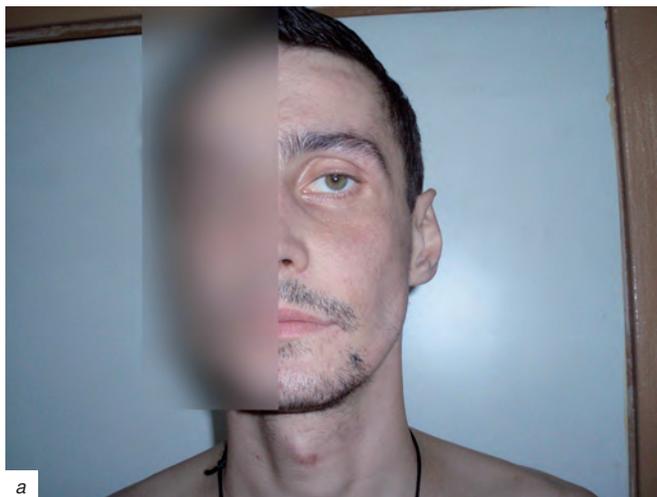


Рис. 12. (а, б) Хороший ответ на терапию после проведения предфазы, курса А первого блока АС у больного СПИДом с плазмобластной лимфомой



Рис. 13. (а, б) Прогрессия плазмобластной лимфомы у больного СПИДом в виде появления лейкомидов на туловище и конечностях



Рис. 14. Массивное разрастание плазмобластной лимфомы твердого нёба с нарушением речи и глотания у больного СПИДом



Рис. 15. Кондиломы крайней плоти у больного СПИДом с плазмобластной лимфомой



Рис. 16. Плазмобластная лимфома десен с распадом у больного СПИДом

По данным трепанобиопсии и миелограммы костный мозг не вовлечен. С декабря 2008 г. по май 2009 г. получал ПХТ: предфаза два блока АС ЛБ-М-04, люмбальные пункции; достигнута полная ремиссия. Продолжает получать ВААРТ. За время ПХТ у больного появился цвет кожных покровов, напоминающий позднюю кожную порфирию, сильный загар с сероватым оттенком. После лечения уровень CD4 — 11 клеток/мкл, ВН — 10 400 копий/мл.

Больной К.В., 35 лет, москвич, не работает. Коинфекция ВИЧ и гепатитом В с 1995 г., нерегулярно получал ВААРТ с 2007 г. Количество Т-лимфоцитов CD4 — 287 клеток/мкл, ВН — 1 680 000 копий/мл. Выявлена массивная опухоль полости рта синюшного цвета в области альвеолярных отростков слева с распространением на окружающие ткани, внешним видом напоминающая цветную капусту. На КТ: множественные дефекты в костях лицевого черепа, свода черепа, VII ребра слева. Гистология и ИГХ: ДВККЛ полости рта, метастазы в кости черепа. Получил предфазу (циклофосфан + дексаметазон) и 1 курс СНОР с развитием агранулоцитоза и сепсиса, купированных введением лейкоцитами, антибиотиками широкого спектра действия. Стал самостоятельно ходить, явления гемипареза уменьшились, начат 2-й курс СНОРЕ, после которого развились агранулоцитоз, пневмония, которые стали причиной смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лимфомы полости рта и придаточных пазух носа представлены тремя гистологическими вариантами

В-клеточных опухолей: плазмобластная лимфома, ДВККЛ, лимфома Беркитта. На photographs представлен внешний вид больных со СПИД-ассоциированными лимфомами с характерными особенностями: орофарингеальный кандидоз, элементы саркомы Капоши, кондиломы полового члена. Все больные оказались молодыми мужчинами, находящимися в группе риска на протяжении 3–10 лет (групповая наркомания, промискуитет). Основанием для обращения к врачу стало появление большой безболезненной синюшной опухоли, напоминающей по виду цветную капусту, растущей из десен, вовлекающей придаточные пазухи носа и мягкие ткани лица. Диагноз ВИЧ-инфекции и гепатитов поставлен в КИБ №2 и МГЦ СПИД г. Москвы на основании повторного выявления антител к ВИЧ, включая иммуноблоттинг, определение при ПЦР количества копий РНК ВИЧ в плазме крови. Лечение гепатитов не проводилось. Экстремально-дальняя лимфома в 2 случаях носила локальный характер и протекала без В-симптомов. У 5 больных исходно выявлена генерализованная лимфома, с вовлечением костей скелета (череп, плечевая кость). У одного больного с локальным поражением из-за длительных перерывов в лечении рост опухоли сопровождался метастазами в яичко, кожу, лейкемизацией.

У 8 из 9 пациентов выявлена коинфекция ВИЧ и гепатитами С и В на фоне внутривенного введения психотропных препаратов. Лимфомы развивались в среднем спустя 5 лет после инфицирования, данные о первичном обнаружении анти-ВИЧ-антител не говорят о продолжительности жизни в группе риска (групповая наркомания, промискуитет). У всех больных при поступлении отмечались низкий уровень Т-лимфоцитов CD4+ и высокая ВН. Большинство больных не получали ВААРТ, поздно обращались за медицинской помощью, делали большие перерывы между курсами или самостоятельно прекращали лечение. Тяжесть клинической картины миелотоксического агранулоцитоза на фоне ПХТ обусловлена соматическим статусом, агрессивным течением гепатитов С и В, недостаточностью сопроводительной терапии.

Поражение полости рта у больных со СПИД-лимфомами встречается редко. Знать это проявление СПИДа должны врачи звеньев оказания медицинской помощи: участковые терапевты, стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, онкологи.

Рассматривая частный случай локализации лимфом при СПИДе, следует подчеркнуть общие проблемы. ВИЧ-инфекция в терминальной стадии вышла за пределы компетенции врачей-инфекционистов. На самом деле, аналогич-

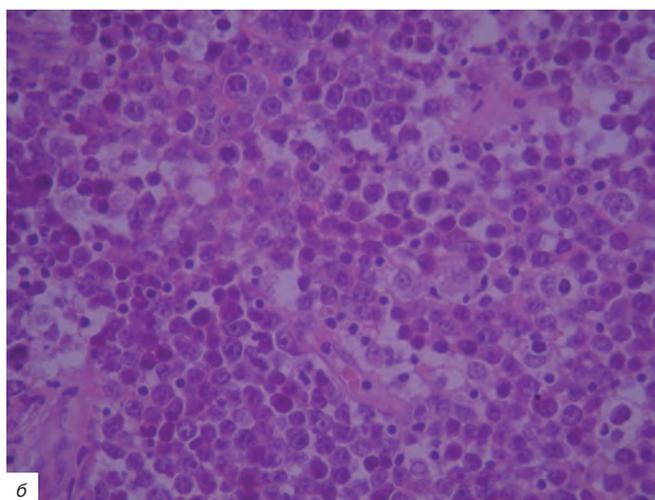
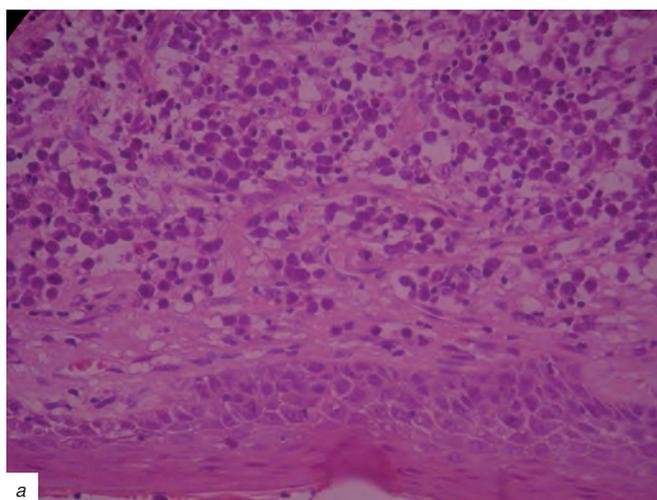


Рис. 17. (а, б) Иммуногистохимическая картина плазмобластной лимфомы полости рта у больного СПИДом

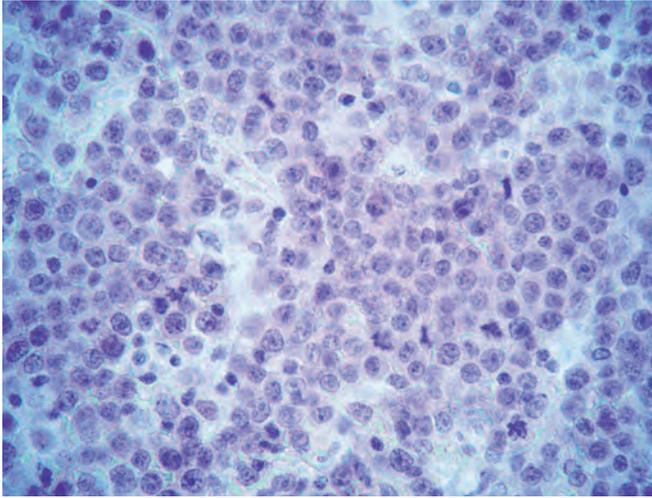


Рис. 18. Иммунофенотипическая и морфологическая картина плазмобластной лимфомы у больного СПИДом

ной вирусной инфекцией — вирусными гепатитами В, С и др. — занимаются гастроэнтерологи, гепатологи и широкий круг представителей других медицинских специальностей. Такие корифеи отечественной медицины, как Е.М. Тареев, А.Л. Мясников, З.А. Бондарь, З.Г. Апросина, А.С. Логинов, С.Д. Подымова, В.Т. Ивашкин, занимались проблемами хронических вирусных гепатитов наряду с другими проблемами медицины.

Соматические проблемы ВИЧ-инфекции в Западной Европе и США исходно стали предметом изучения для всех медицинских дисциплин, равно как и лечение ВИЧ-инфицированных больных с различными соматическими заболеваниями в условиях многопрофильных больниц — точно так же, как это происходит с пациентами, инфицированными вирусами гепатитов В и С.

Создание отдельных специальных больниц для ВИЧ-инфицированных пациентов с «обычными» заболеваниями не обосновано хотя бы потому, что такая параллельная медицина не по силам ни одному государству.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003: 356 с.

2. Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И. Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции. Арх. пат. 2003; 3: 24–9.
3. Levine A.M., Seneviratne L., Espina B.M. et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. Blood 2000; 96: 4084–90.
4. The Changing HIV/AIDS Epidemic in Europe and Central Asia. 2004. http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub06/c1038-changingepidemic_en.pdf
5. Покровский В.В. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Федеральных округах России на конец 2008 г. Эпидемиол. и инфек. бол. 2009; 6: 15–7.
6. Покровский В.В. Распределение ВИЧ-инфицированных по основным путям заражения на территории г. Москвы за период с 2000 по 2008 г. Эпидемиол. и инфек. бол. 2009; 8: 12–4.
7. Carbone A., Gaidano G., Gloghini A. et al. AIDS-related plasmablastic lymphoma of the oral cavity and jaws: a diagnostic dilemma. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1999; 108: 95–9.
8. Goedert J.J., Cote T.R., Virgo P. et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet 1998; 351: 1833–9.
9. Cote T.R., Biggar R.J., Rosenberg P.S. et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: Incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. Int. J. Cancer 1997; 73: 645.
10. Killebrew D., Shiramizu B. Pathogenesis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. Curr. HIV Res. 2004; 2: 215.
11. Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве. Эпидемиол. и инфек. бол. 2004; 4: 42–6.
12. Carbone A., Cesarman E., Spina M., Gloghini A., Thomas F. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. Blood 2009; 113(6, 27): 1213–24.
13. Morassut S., Vaccher E., Balestreri L. et al. HIV-associated human herpesvirus 8-positive primary lymphomatous effusions: radiologic findings in six patients. Radiology 1997; 205: 459–63.
14. Levine A.M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. Blood 1992; 80: 8–12.
15. Simonelli C., Spina M., Cinelli R. et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: A single-institution study. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 3948–54.
16. Delecluse H.J., Anagnostopoulos I., Dallenbach F. et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. Blood 2007; 89: 1590–602.
17. Ковригина А.М., Пробатова А.М. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007: 94–161.
18. Nasta S.D., Carrum G.M., Shahab I. et al. Regression of plasmablastic lymphoma in a patient with HIV on highly active antiretroviral therapy. Leuk. Lymphoma 2002; 43: 423–6.
19. Барях Е.А., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Лечение Беркиттоподобной лимфомы у взрослых. Тер. арх. 2005; 7: 53–8.
20. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии лимфомы Беркитта у взрослых ЛБ-М-04: промежуточные результаты. Гематол. и трансфузиолог. 2006; 51(6): 45–9.
21. Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Махия В.А. и др. Первый опыт модифицированной программы NHL-BFM-90 у взрослых больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой желудка с неблагоприятным прогнозом. Тер. арх. 2006; 7: 38–46.
22. Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н. и др. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика и лечение. Клин. онкогематол. 2009; 2: 137–46.

Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома сердца. Клиническое наблюдение и обзор литературы

В.А. Доронин [1], Н.В. Морозова [1], М.И. Градобоев [1], Г.Л. Корозеев [1], Л.В. Родионова [1], С.Ф. Муха [1], А.Ф. Астраханцев [1], А.М. Ковригина [2]

Primary cardiac diffuse large cell B-cell lymphoma: Case report and review of literature

V.A. Doronin [1], N.V. Morozova [1], M.I. Gradoboev [1], G.L. Korozeev [1], L.V. Rodionova [1], S.F. Muha [1], A.F. Astrahanzhev [1], A.M. Kovrigina [2]

SUMMARY

Primary cardiac lymphomas are rare neoplasms. Secondary involvement of the heart by systemic lymphoma is well documented, but primary lymphomas of heart are extremely rare, accounting for 1% of all cardiac tumors. Previously most cases were diagnosed by autopsy. With modern imaging technologies, early diagnosis and treatment is possible. We describe a case of primary cardiac lymphoma presented with chronic Budd-Chiari syndrome, portal hypertension, hypersplenism, vena cava superior syndrome and atrial fibrillation.

Keywords:

primary cardiac lymphoma, atrial mass, Budd-Chiari syndrome.

[1] Central Railway Clinical Hospital №2 named N.A. Semashko, Moscow

[2] N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: vadim_doronin@mail.ru

Принято в печать: 2 декабря 2009 г.

РЕФЕРАТ

Первичные лимфомы сердца (ПЛС) относятся к редким опухолям. В то время как о вторичном поражении миокарда при лимфомах известно много, ПЛС крайне редки и составляют около 1% всех первичных опухолей сердца. Ранее большинство случаев диагностировалось только на аутопсии. При использовании современных диагностических методов исследования необходима ранняя диагностика и адекватная терапия. В статье представлен клинический случай первичной лимфомы сердца, проявляющийся хронической формой синдрома Бадда—Киари с наличием портальной гипертензии и гиперспленизма, синдромом верхней полой вены, а также развитием фибрилляции предсердий.

Ключевые слова:

первичная лимфома сердца, опухоли предсердия, синдром Бадда—Киари.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли сердца относятся к редким заболеваниям. Подавляющая часть опухолевых поражений сердца носит метастатический характер. По данным одного из наиболее крупных исследований, включающего 12 485 аутопсий при различных опухолях, частота метастатического поражения сердца составляет 1,23%. Чаще всего в миокард метастазирует карцинома легких. Первичные опухоли сердца обнаруживаются еще реже, всего в 0,056% случаев всех опухолей.¹ Наиболее часто встречающейся доброкачественной опухолью является миксома, тогда как злокачественное поражение сердечной мышцы обусловлено преимущественно ангиосаркомой.² К первичным лимфомам сердца (ПЛС) относят опухоли, изолированно поражающие только миокард и перикард и не имеющие признаков экстракардиального распространения. Вторичное поражение сердца при лимфомах хорошо известно и изучено. Оно часто наблюдается в терминальной стадии и обнаруживается при аутопсии у 10% пациентов, при-

чиной смерти которых был тот или иной вид лимфомы.³ ПЛС представляют собой большую редкость. Они составляют только около 1% всех опухолей сердца и 0,5% экстранодальных лимфом. Мужчины и женщины заболевают одинаково часто. Возраст заболевших варьирует от 18 до 77 лет. Подавляющая часть лимфом сердца имеет В-клеточный фенотип, хотя описаны и Т-клеточные варианты. Риск развития лимфом сердца значительно выше у иммунокомпрометированных больных.⁴ К настоящему моменту в литературе описано немногим более 80 ПЛС. В основном это разбор отдельных клинических случаев или анализ очень небольших групп пациентов, что еще раз указывает на редкость этой нозологии.^{3,5,6} Ниже представлены разбор и обсуждение клинического наблюдения больного с ПЛС.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 47 лет, в апреле 2008 г. после приема суррогатов алкоголя отметил появление темной мочи и желтушность кожных покровов. Был госпитализи-

[1] ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, Москва

[2] РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

рован в инфекционную больницу с подозрением на острый гепатит. При обследовании выявлены гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии в виде расширения портальной и селезеночной вен, нормохромная анемия (гемоглобин — 65 г/л), лейкопения — $2,3 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения — 121×10^9 /л, ретикулоцитоз — 12%. В формуле крови палочкоядерный сдвиг до 11%. В биохимическом анализе крови повышение активности аминотрансфераз в 2 раза и уровня билирубина до 54 мкмоль/л за счет обеих фракций. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные. Ситуация была расценена как токсический гепатит. Проводилась дезинтоксикационная терапия, приведшая к улучшению клинической симптоматики. По поводу изменений в крови был проконсультирован гематологом. Выдвинуто предположение о наличии у больного аутоиммунной гемолитической анемии, в связи с чем был назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг в день.

В мае 2008 г., спустя месяц от начала госпитализации, переведен в гематологический стационар. При физикальном исследовании обращали на себя внимание субиктеричность кожных покровов и увеличение селезенки (+6 см из-под реберной дуги). В общем анализе крови: нормохромная анемия (гемоглобин — 100 г/л), умеренная лейкопения — $3,1 \times 10^9$ /л без изменений в формуле крови, тромбоцитопения — 94×10^9 /л, ретикулоцитоз — 2,7%. В биохимическом анализе крови: повышение уровня билирубина до 54 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л) за счет непрямой фракции и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 586 ЕД/л (норма 225–450 ЕД/л). Активность аминотрансфераз была в пределах нормы. При цитологическом исследовании костного мозга отмечалась умеренная гиперплазия эритроидного ростка. Клетки эритроидного ряда составляли 33% (норма 14,5–26,5%). По данным УЗИ органов брюшной полости: увеличение печени с диффузным повышением эхогенности паренхимы, спленомегалия (размеры селезенки 19,0 × 6,5 см), признаки портальной гипертензии в виде расширения воротной вены до 1,8 см. Проба Кумбса отрицательная. На основании результатов обследования был установлен диагноз Кумбс-отрицательной аутоиммунной гемолитической анемии. Была продолжена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг. Через 2 нед. уровень гемоглобина нормализовался (125 г/л), увеличилось количество тромбоцитов до 149×10^9 /л. Пациент был выписан с рекомендацией постепенной отмены преднизолона. Амбулаторно не наблюдался.

Повторно госпитализирован в конце декабря 2008 г. в связи с ухудшением состояния. В крови: снижение гемоглобина до 63 г/л, лейкопения — $1,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения — 80×10^9 /л. При обследовании отмечались аналогичные исходным лабораторные признаки гемолитической анемии в виде ретикулоцитоза, повышения уровня билирубина за счет непрямой фракции, активности ЛДГ. Вновь была начата терапия преднизолоном, приведшая к повышению гемоглобина до 112 г/л. Однако на фоне лечения развился некупируемый пароксизм фибрилляции предсердий. Пациент был переведен в отделение кардиологии, где при эхокардиографии в полости правого предсердия выявлено опухолевое образование размером 3,6 × 3,9 см, предположительно миксома (рис. 1). Наличие опухоли правого предсердия подтверждено при ангиографическом исследовании и КТ с контрастированием (рис. 2 и 3).

При УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатомегалия: косовертикальный размер правой доли — 19 см (норма — до 15 см), спленомегалия, расширение диаметра селезеночной вены, т.е. признаки портальной гипертензии. Проведенное инструментальное исследование не обнаружило каких-либо других признаков опухолевого поражения. В пе-



Рис. 1. Эхокардиографические признаки опухолевого образования в полости правого предсердия: ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие; ОП — опухоль

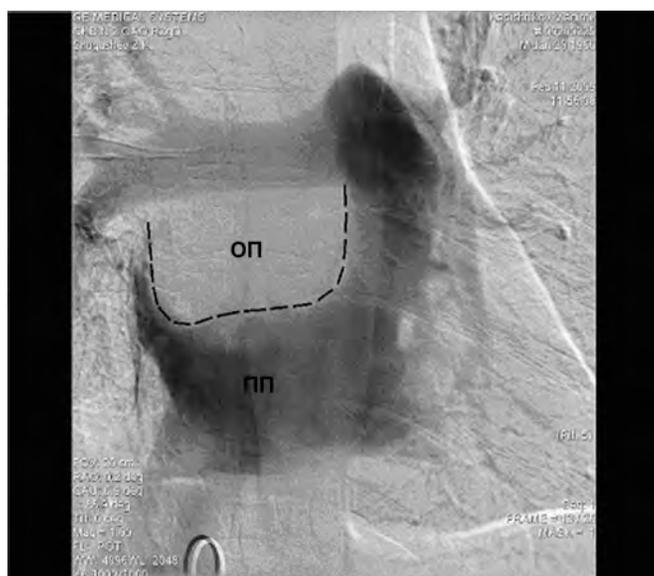


Рис. 2. Вентрикулография. Опухолевое образование в правом предсердии: ПП — сохранившаяся полость правого предсердия; ОП — опухоль



Рис. 3. Компьютерная томография с контрастированием. Объемное образование в полости правого предсердия с признаками частичного блока верхней полой вены: ВПВ — верхняя полая вена; А — аорта; ПП — сохранившаяся часть полости правого предсердия; ОП — опухоль

риод пребывания в кардиологическом отделении у больного стали развиваться и постепенно нарастать клинические признаки синдрома верхней полой вены в виде отека лица, правой верхней конечности, расширения венозной сети на груди и осиплости голоса. 2.03.2009 г. выполнено оперативное вмешательство по удалению опухоли правого предсердия. Во время операции в просвете правого предсердия обнаружены опухолевые массы, сосредоточенные в верхних $\frac{3}{4}$ предсердия. Межпредсердная перегородка инфильтрирована опухолью. Просвет верхней полой вены закрыт экзофитно растущими массами. Опухолевые массы были удалены, передняя стенка правого предсердия иссечена и замещена заплатой из перикарда (рис. 4 и 5).

При морфологическом исследовании обнаружена инфильтрация кардиомиоцитов опухолевыми клетками (рис. 6). При иммуногистохимическом исследовании установлено, что ткань опухоли представлена диффузной В-крупноклеточной лимфомой (рис. 7).

В послеоперационном периоде развились осложнения в виде перфоративных язв ободочной кишки с перитонитом и сепсисом. Язвенному поражению кишечника, по всей видимости, способствовали длительно существующая портальная гипертензия, ишемия сосудов брюшной полости в период операции, предшествующий прием кортикостероидных гормонов. Предпринятое хирургическое вмешательство и проводимая антибактериальная терапия оказались безуспешны, пациент скончался. При аутопсийном исследовании обнару-

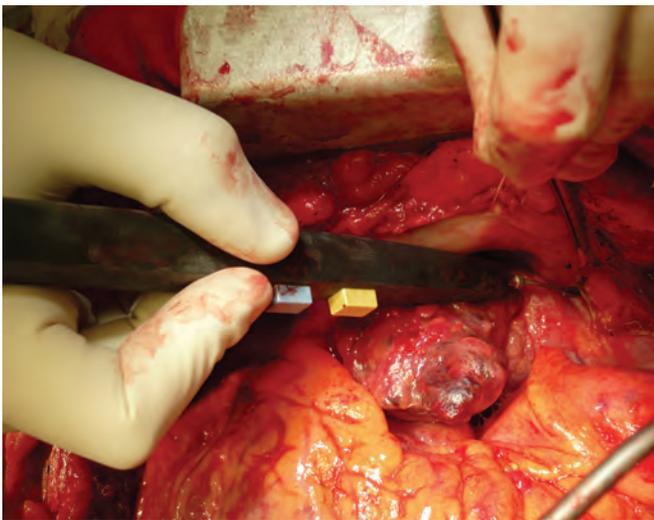


Рис. 4. В непосредственной близости с коагулятором устье верхней полой вены и инфильтрированное ушко правого предсердия

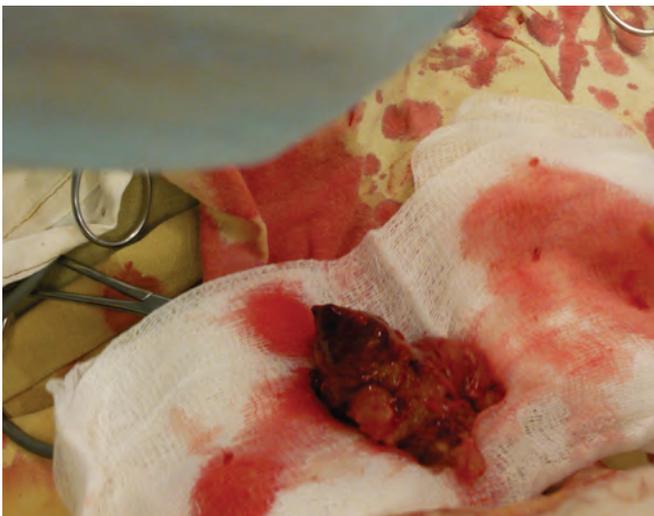


Рис. 5. Наибольший фрагмент удаленной опухоли

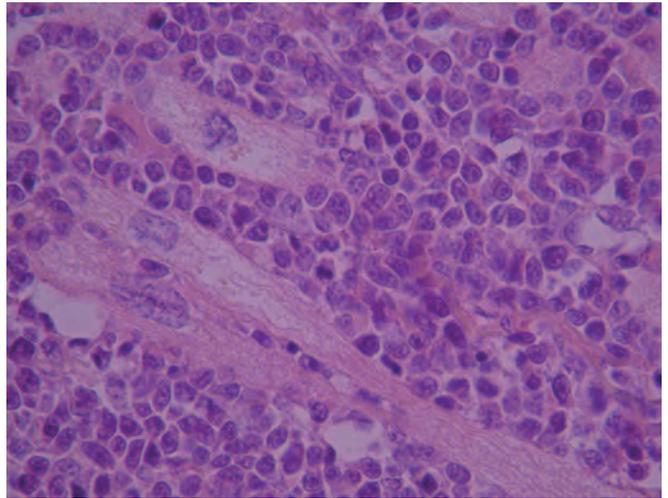


Рис. 6. Опухоль сердца. Диффузная В-крупноклеточная лимфома. Опухолевые клетки инфильтрируют кардиомиоциты. Окраска гематоксилином и эозином

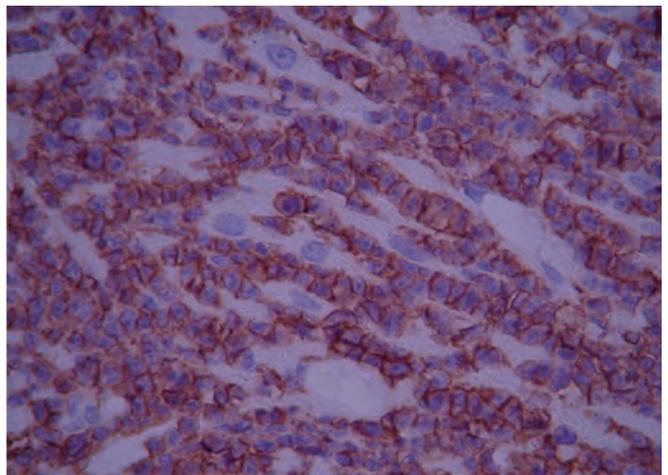


Рис. 7. Опухолевый инфильтрат с интенсивной мембранной экспрессией клеток опухоли антигена CD20. Иммуноферментный метод

жена опухолевая инфильтрация миокарда межпредсердной перегородки. В ткани печени и селезенки венозное полнокровие без опухолевой инфильтрации, в других паренхиматозных органах и лимфоузлах признаков специфического поражения, характерных для лимфомы, не обнаружено, что подтверждает диагноз ПЛС.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как уже отмечалось, ПЛС относится к крайне редко встречающимся заболеваниям. Клинические проявления этой опухоли значительно варьируют и зависят от ее локализации в полостях сердца. Наиболее частые клинические симптомы — нарушение ритма, перикардальный выпот, одышка, недостаточность кровообращения.⁷⁻⁹ Реже в картине заболевания доминирует синдром верхней полой вены и эмболия ветвей легочной артерии.^{10,11} Безусловно, весь этот симптомокомплекс неспецифичен для ПЛС и может наблюдаться при любом опухолевом или тромботическом поражении камер сердца. По имеющимся данным литературы, при ПЛС наиболее часто поражается правое предсердие.^{3,7-29} В 75% случаев в патологический процесс вовлекается более одной камеры сердца.² Подобное сочетание позволяет, по крайней мере, заподозрить поражение сердца лимфомой. Подавляющее большинство ПЛС представлено диффузной В-крупноклеточной лимфомой.^{7-9,11,13-15,17,18,28} В редких сообщениях ПЛС относятся к лимфатическим опухолям с Т-клеточным фенотипом.⁶

В данном клиническом случае несомненный интерес представляет не сама нозологическая принадлежность опухоли, а динамика клинических и лабораторных симптомов заболевания, демонстрирующих различные терапевтические маски. Механизм их развития представляется следующим образом.

При поступлении в инфекционный стационар и последующем обследовании в гематологическом отделении была впервые выявлена гепатоспленомегалия с признаками портальной гипертензии, которая была расценена как проявление токсического гепатита. Изменения в крови трактовались как аутоиммунная гемолитическая анемия (ретикулоцитоз, повышение уровня билирубина, активности ЛДГ, гиперплазия эритроидного ростка в костном мозге). Лейко- и тромбоцитопения могли укладываться в картину гиперспленизма при синдроме портальной гипертензии. Отчетливая положительная динамика лабораторных показателей после назначения преднизолона косвенно указывала на гемолитический характер анемии, хотя ее аутоиммунная природа не была убедительно доказана, поскольку проба Кумбса была отрицательная. После развития у больного фибрилляции предсердий и обнаружения опухоли предсердия ретроспективно данную клиническую ситуацию можно охарактеризовать как хроническую форму синдрома Бадда—Киари, обусловленную частичной окклюзией опухолью устья нижней поллой вены с повышением в ней давления, постепенным развитием портальной гипертензии и гиперспленизма. В литературе описаны случаи развития синдрома Бадда—Киари в результате обтурации устья нижней поллой вены при миксоме, локализующейся в правом предсердии.^{30,31} Хроническая форма синдрома Бадда—Киари в отличие от острой, при которой доминирует быстрое увеличение печени с формированием асцита, длительное время протекает бессимптомно и проявляется только увеличением печени. В этом клиническом примере можно предположить именно такое развитие. Почему терапия преднизолоном привела к улучшению гематологических показателей, т.е. к уменьшению симптомов гиперспленизма? Можно предположить, что диффузная В-крупноклеточная лимфома, как и любая другая лимфатическая опухоль, на начальном этапе сократилась после терапии преднизолоном и частично освободила устье нижней поллой вены, что привело к уменьшению в ней давления, а соответственно, к частичному регрессу портальной гипертензии и гиперспленизма. Такое развитие событий представляется наиболее вероятным.

Относительно лечения ПЛС нет единого мнения ввиду малого количества наблюдений и, как правило, поздней диагностики. В подавляющем большинстве случаев проводилась хирургическая резекция опухоли с последующей химиотерапией. Однако в исследовании А.Ф. Nascimento и соавт. у 2 пациентов была выполнена биопсия опухоли без последующей ее резекции. В обеих ситуациях была назначена химиотерапия по схеме СНОР, которая обеспечила длительную ремиссию (120 и 192 мес. соответственно на момент публикации работы).³ Вопрос о том, может ли распад опухоли как таковой или после назначения химиотерапии привести к эмболии ветвей легочной артерии или аорты, остается открытым. Случаи опухолевой эмболии при ПЛС описаны в литературе.¹¹ По всей видимости, в каждом случае вопрос тактики лечения должен решаться индивидуально, принимая во внимание соматический статус пациента, объем и степень распространения опухоли, ее резектабельность, а также возможность оказания адекватной специализированной помощи.

1. Lam K.Y., Dickens P., Chan A.C. Tumors of the heart. 20-year experience with review of 12,485 consecutive autopsies. Arch. Pathol. Lab. Med. 1993; 117: 1027–31.
2. Burke A., Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. In: Atlas of Tumor Pathology, fascicle 16, 3rd series. J. Rosai (ed.). Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1996: 171–7.
3. Nascimento A.F., Winters G.L., Pincus G.S. Primary cardiac lymphoma: clinical, histologic, immunophenotypic features of 5 cases of a rare disorders. Am. J. Surg. Pathol. 2007; 31(9): 1344–50.
4. Sheppard M.N., Angelini A., Raad M., Savelieva I. Tumors of the heart. In: The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. A.J.F. Camm, T. Luscher, P.W. Serruys (eds.). London: Blackwell, 2006: 535–52.
5. Fuzellier J.F., Saade Y.A., Torossian P.F., Baehrel B. Primary cardiac lymphoma: diagnosis and treatment. Report of 6 cases and review of literature. Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 2005; 98(9): 875–80.
6. Patel J., Melly L., Sheppard M.N. Primary cardiac lymphoma: B- and T-cell cases at a specialist UK centre. Ann. Oncol. 2009; 0: mdp424v1-mp424.
7. Alter P., Grimm W., Tontsch D. et al. Diagnosis of primary cardiac lymphomas by endomyocardial biopsy. Am. J. Med. 2001; 110: 593–4.
8. Begueret H., Labouyrie E., Dubus P. et al. Primary cardiac lymphoma in an immunocompetent woman. Leuk. Lymphoma 1998; 31: 423–8.
9. Cairns P., Butany J., Fulop J. et al. Cardiac presentation of non-Hodgkin's lymphoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 1987; 111: 80–3.
10. Beckwith C., Bureta J., Sadaniantz A. et al. Diagnosis in oncology. Case 1: primary transmurular cardiac lymphoma. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 1996–7.
11. Bishop W.T., Chan N.H., MacDonald I.L. et al. Malignant primary cardiac tumor presenting as superior vena cava obstruction syndrome. Can. J. Cardiol. 1990; 6: 259–61.
12. Burling F., Devlin G., Heald S. Primary cardiac lymphoma diagnosed with trans-esophageal echocardiography-guided endomyocardial biopsy. Circulation 2000; 101: E179–E181.
13. Ceresoli G.L., Ferreri A.J., Bucci E. et al. Primary cardiac lymphoma in immunocompetent patients: diagnostic and therapeutic management. Cancer 1997; 80: 1497–506.
14. Chababrysse L., Berger F., Loire R. et al. Primary cardiac lymphoma in immunocompetent patients: a report of three cases and review of the literature. Virchows Arch. 2002; 441: 456–61.
15. Enomoto S., Abo T., Sugawara T. et al. Successful treatment of two patients with primary cardiac malignant lymphoma. Int. J. Hematol. 1999; 70: 174–7.
16. Ikeda H., Nakamura S., Nishimaki H. et al. Primary lymphoma of the heart: case report and literature review. Pathol. Int. 2004; 54: 187–95.
17. Margolin D.A., Fabian V., Mintz U. et al. Primary cardiac lymphoma. Ann. Thorac. Surg. 1996; 61: 1000–1.
18. Mejhert M., Muller-Suur R. Primary lymphoma of the heart. Scand. Cardiovasc. J. 2000; 34: 606–8.
19. Miyashita T., Miyazawa I., Kawaguchi T. et al. A case of primary cardiac B cell lymphoma associated with ventricular tachycardia, successfully treated with systemic chemotherapy and radiotherapy: a long-term survival case. Jpn. Circ. J. 2000; 64: 135–8.
20. Nakagawa Y., Ikeda U., Hirose M. et al. Successful treatment of primary cardiac lymphoma with monoclonal CD20 antibody (rituximab). Circ. J. 2004; 68: 172–3.
21. Nand S., Mullen G.M., Lonchyna V.A. et al. Primary lymphoma of the heart. Prolonged survival with early systemic therapy in a patient. Cancer 1991; 68: 2289–92.
22. Proctor M.S., Tracy G.P., Von Koch L. Primary cardiac B-cell lymphoma. Am. Heart J. 1989; 118: 179–81.
23. Quigley M.M., Schwartzman E., Boswell P.D. et al. A unique atrial primary cardiac lymphoma mimicking myxoma presenting with embolic stroke: a case report. Blood 2003; 101: 4708–10.
24. Rolla G., Bertero M.T., Patena G. et al. Primary lymphoma of the heart. A case report and review of the literature. Leuk. Res. 2002; 26: 117–20.
25. Sommers K.E., Edmundowicz D., Katz W.E. et al. Primary cardiac lymphoma: echocardiographic characterization and successful resection. Ann. Thorac. Surg. 1996; 61: 1001–3.
26. Takagi M., Kugimiya T., Fujii T. et al. Extensive surgery for malignant lymphoma of the heart. J. Cardiovasc. Surg. (Torino). 1992; 33: 570–2.
27. Tighe D.A., Anene C.A., Rousou J.A. et al. Primary cardiac lymphoma. Echocardiography 2000; 17: 345–7.
28. Unger P., Kentos A., Cogan E. et al. Primary cardiac lymphoma: diagnosis by transvenous biopsy under transesophageal echocardiographic guidance. J. Am. Soc. Echocard. 1998; 11: 89–91.
29. Zaharia L., Gill P.S. Primary cardiac lymphoma. Am. J. Clin. Oncol. 1991; 14: 142–5.
30. Cujec B., Ulmer B., Mc Kaigney J.P., Bharadwaj B. Right atrial myxoma presenting as Budd-Chiari syndrome. Ann. Thorac. Surg. 1987; 44(6): 658–9.
31. Kuon E., Kreplin M., Weiss W., Dahm J.B. Herz. The challenge presented by right atrial myxoma. Review 2004; 29(7): 702–9.

Болезнь отложения легких цепей (болезнь Randall)

А.Б. Федоров, Ю.М. Кучма

РЕФЕРАТ

Light chain deposition disease (Randall disease)

A.B. Fedorov, Yu.M. Kuchma

SUMMARY

Light chain deposition disease (LCDD) develops under lymphoid tumors which secrete monoclonal paraprotein presented by light chains of immunoglobulin. More often these are plasmacell tumors. Other lymphoproliferative disorders are less frequent. Light chains are deposited in the form of amorphous material in the intercellular space of different tissues. More often they are deposited in kidneys resulting in function disorders. Secretion and deposition start before the tumor mass appears. Therefore there is no myeloma or other tumors in the moment of LCDD diagnostics. The disease is rare diagnosed because of the absence of clear clinical diagnostic criteria. It is necessary to perform biopsy of internal organs with deposit light chains examination to diagnose. This article presents an overview and a clinical case of late LCDD diagnosis at the stage of transformation into active multiple myeloma with severe kidneys failure.

Keywords:

light chain deposition disease, LCDD, Randall disease, amyloidosis.

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow

Контакты: a.fedorov@inbox.ru

Принято в печать: 7 декабря 2009 г.

Болезнь отложения легких цепей (болезнь Randall) развивается при лимфоидных опухолях, секретирующих моноклональный парапротеин, представленный легкими цепями иммуноглобулинов. Чаще всего это плазмоклеточные опухоли, реже — другие лимфопролиферативные заболевания. Секретируемые легкие цепи в виде аморфного материала откладываются в межклеточном пространстве тканей различных органов, чаще всего почек, вызывая нарушение их функции. Продукция и отложение в тканях легких цепей начинаются до того, как появляется значительная опухолевая масса, поэтому у больных на момент диагностики обычно нет каких-либо признаков миеломы или других опухолей. Это редко диагностируемое заболевание по причине отсутствия четкой клинической картины и клинических диагностических критериев. Постановка диагноза требует выполнения биопсии внутренних органов с исследованием на депозиты легких цепей. В статье представлены данные литературы, а также клинический случай поздней диагностики болезни на этапе трансформации в активную множественную миелому с развитием тяжелой почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа.

Ключевые слова

болезнь отложения легких цепей, болезнь Randall, амилоидоз.

ВВЕДЕНИЕ

В 1842 г. профессор патологии Венского университета барон Карл фон Рокитански, изучая органы больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями — туберкулезом, сифилисом и малярией, обнаружил в них своеобразные, похожие на жировые, отложения, которые придавали органам белесоватый и блестящий вид. К. фон Рокитански не сумел раскрыть истинную природу этих отложений, он рассматривал их как особый вид жировой дистрофии, обусловленной воспалительным процессом, и назвал болезнь «сальной болезнью».¹ В 1858 г. профессор патологии Берлинского университета Рудольф Вирхов установил, что описанные К. фон Рокитански отложения окрашивались в синий цвет при реакции с йодом и серной

кислотой, что характерно для крахмала. Он также не смог близко подойти к разгадке природы этого вещества, но, основываясь на открытой им реакции, Р. Вирхов был убежден, что крахмал (греч. *amylon*) присутствует в его составе, поэтому это вещество он назвал амилоидом.¹ Термин «амилоид» был предложен еще за 20 лет до этого: в 1838 г. соавтор Р. Вирхова по клеточной теории, известный немецкий ботаник Матиас Шлейден этим термином назвал содержащую крахмал нормальную ткань растений.² По аналогии с этим Р. Вирхов назвал амилоидом «содержащие крахмал» отложения в тканях человека. И хотя практически сразу же после заявления Р. Вирхова, в 1859 г. Н. Фридрих и Ф.О. Кекуле показали, что амилоидная селезенка не содержит никаких крахмалоподобных веществ, предположив, что отложения

состоят из белка, в медицине навсегда утвердился предложенный Р. Вирховым термин «амилоид».²

Доказать белковую природу амилоида смог в 1920 г. О. Шмидеберг, установив его аминокислотный состав.³ Первый шаг к пониманию истинной природы амилоидных отложений удалось сделать А. Магнусу-Леви, который в 1931 г., установив связь между амилоидом, белком Бенс-Джонса и множественной миеломой, предположил, что белок Бенс-Джонса является предшественником амилоидной субстанции.⁴ Более чем через два десятилетия удалось сделать следующий шаг. В 1955 г. немецкие ученые Е. Леттерер, В. Герок и Г. Шнейдер определили, что амилоид является смесью белков: один из них по аминокислотному составу близок к глобулинам сыворотки, другой — к коллагену.⁵ В 1959 г. А. Коэн и Е. Колкинз, используя электронную микроскопию, выявили, что амилоид всегда имеет фибриллярную структуру.⁶ В 1964 г. Е. Оссерман представляет доказательство, что белок Бенс-Джонса играет основную роль в патогенезе амилоидоза.⁷ Окончательную точку в 1970 г. поставил Г. Гленнер, который, расшифровав структуру белка амилоида, точно установил, что он является легкими цепями иммуноглобулинов.⁸ Так, к началу 70-х годов XX в. сложилось современное представление об амилоидозе при иммуносекретирующих опухолях как о патологическом процессе, обусловленном отложением в тканях моноклонального иммуноглобулина, образующего фибриллярные структуры.

Однако еще с 1950-х годов известно, что у больных с миеломой иногда обнаруживается поражение почек, которое очень напоминает диабетический гломерулосклероз, но при этом в ткани почки не выявляется организованный фибриллярный амилоид. В 1974 г. Т. Антонович и соавт. обнаружили в почках больных с миеломой отложения легких цепей моноклонального иммуноглобулина, которые не образовывали фибриллярных структур.⁹ В 1976 г. появляется новая нозологическая форма «болезнь отложения легких цепей». В этом году R. Randall описывает два клинических случая терминальной почечной недостаточности. У одного больного был ранее установлен диагноз множественной миеломы с экскрецией легких κ -цепей, у другого больного диагностировали идиопатический гломерулонефрит. Кроме почечной недостаточности пациенты имели сходную клиническую картину поражения печени, нервной системы, кишечника, сердца и эндокринные нарушения. В обоих случаях в тканях пораженных органов обнаруживаются отложения легких κ -цепей, амилоид отсутствует. R. Randall делает вывод, что отложения легких κ -цепей являются причиной всех органных дисфункций и, самое главное, что у того пациента, у которого нет признаков множественной миеломы, существует какая-то нераспознанная плазмоклеточная опухоль, продуцирующая моноклональный иммуноглобулин.¹⁰ Впоследствии описанная R. Randall болезнь, обусловленная отложением в тканях легких цепей моноклонального иммуноглобулина, не образующего амилоид, получила его имя. Несколько позже было обнаружено, что имеются похожие клинические случаи, когда в тканях откладываются и тяжелые цепи как отдельно, так и вместе с легкими.^{11,12} Таким образом, были выделены «болезнь отложения легких цепей», «болезнь отложения тяжелых цепей» и «болезнь отложения легких и тяжелых цепей». В последующих классификациях ВОЗ опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей, в т.ч. в последней редакции 2008 г., присутствует единый раздел «Болезни отложения моноклональных легких и тяжелых цепей», которые вместе с первичным AL-амилоидозом образуют группу заболеваний — болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов (БОМИ).¹³

Этиологически эта группа заболеваний является опухолями, секретирующими парапротеин, — чаще всего плазмоклеточными опухолями, множественной миеломой или

моноклональной гаммапатией неопределенного значения, реже — лимфоплазмочитарной лимфомой, хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток маргинальной зоны.¹⁴⁻¹⁶ Однако продукция и отложение моноклональных иммуноглобулинов в тканях начинаются до того, как появится значительная опухолевая масса, поэтому у больных на момент диагностики БОМИ обычно нет каких-либо признаков миеломы или других опухолей. В то же время примерно у $1/3$ пациентов с впервые диагностируемой множественной миеломой можно обнаружить признаки БОМИ.¹⁷⁻¹⁹ Важно отметить, что у 20–25% больных на момент диагностики БОМИ в крови или моче парапротеин не определяется даже при многолетнем периоде наблюдения. Примерно 50% больных с выявленными депозитами только легких или легких и тяжелых цепей через некоторое время ставится диагноз множественной миеломы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С.Б.Т., 1974 г. р., наблюдается в отделении химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний ГВКГ им. Н.Н. Бурденко с апреля 2008 г. Считает себя больной с 2001 г., когда появилась ноющая боль внизу живота при мочеиспускании. Диагностировались хронический цистит, пиелонефрит, генитальный микоплазмоз, по поводу которых проводилась антибактериальная терапия. С августа 2006 г. выявлялась **протеинурия до 2,2 г/л**. Электрофорез белков сыворотки крови 20.10.06 и 24.11.06: **М-градиент не выявлен**, отмечалось снижение уровня IgM и IgA. 05.12.06 выполнена чрескожная биопсия почки, диагностирован гломерулонефрит (рис. 1). Однако нефротического синдрома не было, кортикостероиды не назначались, получала нефропротекторы, самочувствие оставалось хорошим.

Через полгода после биопсии, в июне 2007 г., отмечено увеличение протеинурии до 6,6 г/л, креатинина сыворотки крови до 121 мкмоль/л. Электрофорез белков сыворотки крови 28.06.07, 12.07.07 и 25.09.07: М-градиент не выявлен. Иммуноэлектрофорез 24.08.07: в сыворотке крови легких λ - и κ -цепей не выявлено, **в моче присутствует легкая κ -цепь**. Однако этот факт должной трактовки не получил, больная продолжала лечиться у нефрологов. С июля 2007 г. до февраля 2008 г. проведено пять курсов пульс-терапии солумедролом и

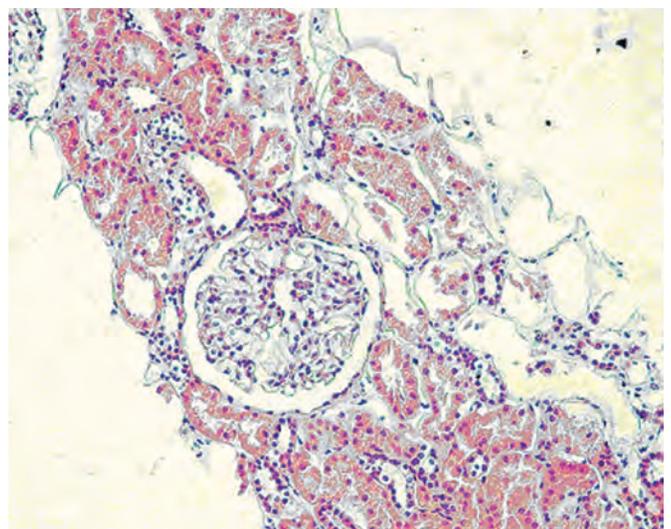


Рис. 1. Биоптат почки представлен корковым слоем (до 12 клубочков). Два клубочка полностью склерозированы. В сохранившихся гломерулах минимальные изменения: слабая очаговая пролиферация мезангиоцитов, незначительное утолщение базальной мембраны. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии. В строме коры очаговый склероз и небольшие лимфогистиоцитарные инфильтраты. При окраске конго красным амилоида не найдено. При иммунофлюоресцентном исследовании специфической люминесценции не обнаружено

циклофосфаном, протеинурия снизилась. После курсов пульс-терапии появилась выраженная боль в пояснице, затрудняющая передвижение. С марта 2008 г. отмечена олигурия, в апреле выявлено снижение гемоглобина до 64 г/л, креатинин сыворотки увеличился до 1124 мкмоль/л, мочевина — до 25,5 ммоль/л, кальций — 5,8 ммоль/л, общий белок — 90 г/л, глобулины — 45 г/л. С 23.04.08 пациентка переведена на гемодиализ. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи методом иммунофиксации 28.04.08 (через 20 мес. от начала протеинурии): **в сыворотке впервые выявлен М-градиент**, который образован легкими κ -цепями (15,7 г/л), в моче — легкие κ -цепи (2,24 г/сут). Миелограмма 24.04.08: плазматические клетки 0,4%. При КТ 29.04.08 выявлен патологический перелом тела L_{IV}. Установлен диагноз: болезнь отложения легких κ -цепей (август 2006 г.), трансформация в множественную миелому Бенс-Джонса (апрель 2008 г.).

В дебюте заболевания при биопсии почки выявлялась характерная для болезни отложения легких цепей картина гломерулосклероза с утолщением клубочковой базальной мембраны и дистрофией эпителия извитых канальцев, отсутствовал амилоид, окрашивающийся конго красным. Иммунофлюоресцентное исследование на наличие отложений в почке легких цепей проводилось в специализированной лаборатории ММА имени И.М. Сеченова. Специфической люминесценции не найдено даже при целенаправленном повторном исследовании. Это обстоятельство послужило причиной запоздалой диагностики — на 16 мес. с момента выполнения биопсии почки и на 21 мес. от появления протеинурии. Болезнь была диагностирована на этапе трансформации в активную множественную миелому, когда в сыворотке стал определяться парапротеин и появилась остеодеструкция. Возможность заподозрить заболевание была уже в августе 2007 г., через 12 мес. от момента появления протеинурии, когда в моче была выявлена легкая κ -цепь, однако этот факт получил надлежащую оценку только с развитием клинических проявлений миеломы.

При повторном иммуногистохимическом исследовании первичного биоптата после постановки диагноза множественной миеломы (рис. 2) обнаружена фиксация анти- κ -антител вдоль базальной мембраны клубочков (на рисунке указано стрелкой), что является морфологическим критерием диагностики болезни отложения легких цепей. Тубулярные депозиты определяются в эпителии проксимальных канальцев. Депозиты легких цепей четко обнаруживаются вдоль периферической гломерулярной базальной мембраны и менее выражены в самих клубочках, что характерно для нодулярного гломерулосклероза.

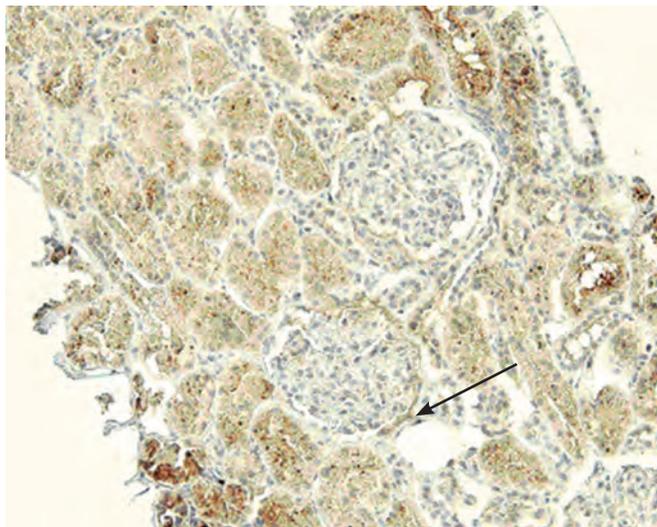


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание на легкие κ -цепи

С 01.05.08 на фоне продолжающегося гемодиализа начата химиотерапия дексаметазоном в высоких дозах и доxorubicином. После двух курсов общее состояние значительно улучшилось, регрессировала оссалгия. Однако сохранялась зависимость от гемодиализа. Иммунохимическое исследование 25.06.08: в сыворотке крови — М-градиент образован легкими κ -цепями (9,8 г/л), в моче — белок Бенс-Джонса каппа (4,08 г/сут). С 08.07.08 химиотерапия продолжена по программе VD (велкейд + дексаметазон в высоких дозах). Отмечена дальнейшая положительная динамика. К 11.02.09 всего проведено 8 курсов химиотерапии на фоне гемодиализа. Достигнута частичная ремиссия. Иммунохимическое исследование 01.06.09: в сыворотке крови — М-градиент образован легкими κ -цепями (1,7 г/л), в моче — белок Бенс-Джонса каппа (0,64 г/л). Гемодиализ продолжается в амбулаторном порядке. Сохраняется анемия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ) — редко диагностируемое заболевание: к концу 90-х годов XX в. подробно описано около 70 случаев с возрастной медианой 56 лет. Мужчины и женщины болеют одинаково часто.^{19,20} Редкая диагностика БОЛЦ во многом обусловлена тем, что при биопсии почки часто не проводится целенаправленного поиска отложений легких κ -цепей. Этот изотип легких цепей значительно преобладает при БОЛЦ — примерно в 85% случаев, что прямо противоположно AL-амилоидозу, при котором примерно в той же пропорции преобладает λ -изотип легких цепей. Другой особенностью БОЛЦ, характеризующей отличие от AL-амилоидоза, является преобладание редкого типа V κ _{IV} варибельного домена легких цепей.²¹ Этот тип варибельного домена имеет в своем составе удлинненный первый регион (CDR1), содержащий повышенное количество гидрофобных остатков. Кроме того, N-концы легких цепей гликозилированы. Гидрофобность и гликозилирование создают условия для снижения растворимости легких цепей, что ведет к отложению их в межклеточном матриксе в виде аморфных депозитов.²¹⁻²⁴ Легкие цепи обладают способностью стимулировать мезангиальные клетки к выработке межклеточного вещества, что обуславливает утолщение базальных мембран почечных клубочков и канальцев и приводит к нодулярному гломерулосклерозу и интерстициальному фиброзу.^{18,25,26} Стимуляция синтеза компонентов межклеточного матрикса — коллагена IV типа, ламинина, фибронектина и тенасцина — опосредована ростовыми факторами, в частности трансформирующим фактором роста β (TGF- β), экспрессия которого значительно повышена в клубочках у больных БОЛЦ. Кроме того, TGF- β обуславливает снижение активности коллагеназы IV.^{26,27} Инкубация мезангиальных клеток с легкими цепями от больных БОЛЦ приводит к значительному увеличению продукции тромбоцитарного фактора роста β (PDGF- β), моноцитарного хемотаксического фактора 1-го типа (MCP-1), повышению экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и снижению активности матричных металлопротеиназ, общим результатом чего является усиление синтеза межклеточного матрикса.^{28,29} Все эти феномены характерны только для БОЛЦ и не наблюдаются при AL-амилоидозе. Напротив, инкубация мезангиальных клеток с легкими цепями от больных AL-амилоидозом приводит к появлению у них макрофагоподобных свойств — повышению активности матричных металлопротеиназ и снижению синтеза межклеточного матрикса.²⁹

Клиническая картина БОЛЦ обусловлена поражением многих внутренних органов, но наиболее часто вовлекаются почки. Среди других органов сравнительно часто страдает

печень и миокард (20–25% случаев), периферическая нервная система (8–20% случаев). При аутопсии депозиты моноклональных цепей обнаруживаются в сосудистой стенке и периваскулярном пространстве, что обуславливает различные сосудистые нарушения, а также в сетчатой оболочке глаза, в лимфоузлах, костном мозге, селезенке, поджелудочной и щитовидной железах, надпочечниках, кишечнике, суставах и коже. Описаны случаи диффузного или очагового поражения легких.^{18,30–32} Имеются сообщения, в которых отложение иммуноглобулинов протекает бессимптомно и обнаруживается только при аутопсии.³¹

Тем не менее поражение почек считается наиболее постоянным клиническим признаком БОЛЦ. Доминирует нефротический синдром и почечная недостаточность.^{33–35} Однако у 25% больных суточная потеря белка с мочой не превышает 1 г, у этих пациентов имеются преимущественно признаки тубулоинтерстициальной нефропатии. Почечная недостаточность наблюдается практически у всех больных БОЛЦ, развивается быстро и часто, бывает первым поводом для обращения к врачу. Почечная недостаточность одинаково часто встречается у больных с высокой и низкой суточной протеинурией и может проявляться в форме острого тубулоинтерстициального нефрита или быстро прогрессирующего гломерулонефрита.^{19,34–36}

Депозиты моноклональных цепей в печени могут располагаться дискретно вдоль синусоидов или базальных мембран билиарных протоков. Описано также массивное диффузное поражение с расширением и разрушением синусоидов. Чаще всего у больных определяется гепатомегалия со слабо выраженным нарушением функции печени, но иногда развивается тяжелая печеночная недостаточность с портальной гипертензией. Может наблюдаться геморрагический синдром вследствие поражения сосудов и дефицита X фактора свертывания крови из-за снижения синтетической функции печени.³⁷ Основными синдромами поражения сердца являются кардиомегалия, аритмии, нарушения проводимости и застойная сердечная недостаточность.

Оценить реальный прогноз и выживаемость при БОЛЦ сложно, т.к. невозможно точно определить время начала заболевания. При внепочечной локализации отложений болезнь часто протекает бессимптомно. Кроме того, примерно у 50% больных развивается активная множественная миелома и прогноз резко меняется. Выживаемость от момента появления симптомов, по разным данным, варьирует от 1 до 10 лет. В одном из наиболее крупных исследований 1-летняя общая выживаемость составила 66%, 8-летняя — 31%, при этом 68% пациентов получали химиотерапию. Наиболее значимыми негативными факторами прогноза в этом исследовании были возраст, уровень креатинина на момент диагностики, наличие множественной миеломы и внепочечные отложения легких цепей.³⁶ Выживаемость пациентов с уреимией, которым проводился постоянный гемодиализ, не отличалась от таковой у пациентов без уремии.

Основной целью лечения пациентов с болезнью отложения легких и тяжелых цепей, как и первичным AL-амилоидозом, является максимальная редукция опухолевого клона плазматических клеток в костном мозге и секретируемого ими парапротеина. Достичь этого возможно только с помощью химиотерапии по программам лечения множественной миеломы. Была достоверно показана регрессия депозитов легких цепей после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ/ТАСК) или длительной курсовой химиотерапии.^{38–40} Эти данные свидетельствуют о том, что фибротические нодулярные изменения обратимы и поэтому оправдано применение интенсивной химиотерапии у больных с тяжелым поражением внутренних органов.

Опубликовано несколько небольших сообщений о применении ВДХТ/ТАСК.^{39–43} В недавнем наиболее крупном ретроспективном исследовании, включавшем 11 пациентов моложе 65 лет с болезнью отложения легких и/или тяжелых цепей, получавших ВДХТ/ТАСК, не было ни одного летального исхода, связанного с лечением.⁴³ У 8 пациентов отмечено снижение уровня парапротеина, у 6 из них полностью исчез парапротеин из сыворотки и мочи. У 6 пациентов значительно уменьшилась симптоматика, связанная с тканевыми депозитами, при этом гистологически был документирован регресс депозитов в сердце, печени и коже. Прекращение постоянного гемодиализа с последующим постепенным улучшением функции почек описано у одного больного.⁴⁴

Появились сообщения о применении велкейда при БОЛЦ. 4 пациента, у которых имелись поражения почек вследствие отложения легких цепей, но не было активной множественной миеломы, получили лечение велкейдом и дексаметазоном.³⁷ У всех пациентов отмечена регрессия симптоматики, обусловленной поражением почек. Впоследствии 3 из 4 пациентов получили ВДХТ/ТАСК, у троих достигнута полная ремиссия. У одного значительно регрессировала кардиологическая симптоматика. Тем не менее к настоящему времени пока не проведено более или менее крупных исследований, предоставляющих убедительные доказательства преимущества какого-либо из методов лечения — ВДХТ/ТАСК или курсовой химиотерапии, включающей дексаметазон в высоких дозах.

Трансплантация почки довольно часто упоминается в связи с болезнями отложения моноклональных иммуноглобулинов, в т.ч. AL-амилоидозом. Однако самостоятельной роли этот метод лечения не имеет, т.к., если не достигнута значительная регрессия секреции парапротеина, возникает быстрое поражение пересаженной почки.⁴⁵

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно утверждать, что успех в лечении БОЛЦ будет развиваться параллельно с успехами в лечении множественной миеломы. Однако, что касается диагностики БОЛЦ, то здесь значительно больше сложностей, чем в диагностике множественной миеломы. БОЛЦ является скорее редко диагностируемым, чем просто редким заболеванием. Отсутствие четкой клинической картины и клинических диагностических критериев, необходимость выполнения биопсии внутренних органов с исследованием на депозиты легких цепей, недоступным в большинстве морфологических лабораторий, — все это делает БОЛЦ сложной в диагностике. Пациенты длительно лечатся в общетерапевтических стационарах с неспецифическими поражениями внутренних органов. Но даже в том случае, когда выполняется биопсия, морфологи не нацелены на поиск нефибриллярных отложений легких цепей, в лучшем случае ограничиваясь поиском классического амилоида. Описанное клиническое наблюдение — яркое тому подтверждение. Привлечение внимания клиницистов и морфологов к проблеме отложения моноклональных легких цепей, очевидно, является рациональным способом улучшения диагностики БОЛЦ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen A. S. History of amyloidosis. *J. Intern. Med.* 1992; 232: 509–10.
2. Franke W. W. Matthias Jacob Schleiden and the definition of the cell nucleus. *Eur. J. Cell Biol.* 1988; 47: 145–6.
3. Schmiedeberg O. Ueber die Beziehungen des Hyaloidins zu der Bildung der Chondroitinschwefelsaure, des Collagens und des Amyloids im Organismus. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1420; 87: 47–73.
4. Magnus-Levy A. Bence-Jones-Elweiss and Amyloid. *Z. Klin. Med.* 1931; 116: 510–31.

5. Letterer E., Gerok W., Schneider G. Comparative studies on amino acids in blood proteins, liver protein, amyloid, hyalin and collagen. *Virchows Arch.* 1955; 327(3): 327–42.
6. Cohen A., Calkins E. Electron microscopic observations of a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature* 1959; 183: 1202.
7. Osseman E., Takatsuki K., Talal N. Multiple myeloma I. The pathogenesis of amyloidosis. *Semin. Hematol.* 1964; 124: 3–85.
8. Glenner G., Harbaugh J., Ohma J. et al. An amyloid protein: The amino-terminal variable fragment of an immunoglobulin light chain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1970; 41: 1287.
9. Antonovych T., Lin R., Parrish E., Mostofi K. Light chain deposits in multiple myeloma [Abstract]. *Lab. Invest.* 1974; 30: 370A.
10. Randall R.E., Williamson W.C. Jr., Mullinax F. et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am. J. Med.* 1976; 60: 293–9.
11. Aucouturier P., Khamlichi A., Touchard G. et al. Brief report: Heavy-chain deposition disease. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1389–93.
12. Moulin B., Deret S., Mariette X. et al. Nodular glomerulosclerosis with deposition of monoclonal immunoglobulin heavy chains lacking CH1. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 519–28.
13. Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition. Lyon: IARC, 2008.
14. Went P., Ascani S., Strom E. et al. Nodal marginal-zone lymphoma associated with monoclonal light-chain and heavy-chain deposition disease. *Lancet Oncol.* 2004; 25: 381–3.
15. Rostagno A., Frizzera G., Ylagan L. et al. Tumoral non-amyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain deposits ('aggrogoma'): Presenting feature of B-cell dyscrasia in three cases with immunohistochemical and biochemical analyses. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 62–9.
16. Mutluay R., Aki S.Z., Erten Y. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and light-chain nephropathy in association with chronic lymphocytic leukemia. *Clin. Nephrol.* 2008; 70(6): 527–31.
17. Kyle R., Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin. Hematol.* 1995; 32: 45–59.
18. Buxbaum J., Chuba J., Hellman G. et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis; clinical features, immunopathology, and molecular analysis. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 455.
19. Lin J., Markowitz G., Valeri A. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: The disease spectrum. *Jam. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1482–92.
20. Ivanyi B. Frequency of light chain deposition nephropathy relative to renal amyloidosis and Bence Jones cast nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1990; 114: 986–7.
21. Denoroy L., Deret S., Aucouturier P. Overrepresentation of the VkappaIV subgroup in light chain deposition disease. *Immunol. Lett.* 1994; 42: 63–6.
22. Khamlichi A., Rocca A., Touchard G. et al. Role of light chain variable region in myeloma with light chain deposition disease: Evidence from an experimental model. *Blood* 1995; 86: 3655–9.
23. Cogne M., Preud'homme J., Bauwens M. et al. Structure of a monoclonal kappa chain of the Vkappa IV subgroup in the kidney and plasma cells in light chain deposition disease. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 2186–90.
24. Deret S., Chomilier J., Huang D. et al. Molecular modeling of immunoglobulin light chains implicates hydrophobic residues in non-amyloid light chain deposition disease. *Protein Eng.* 1997; 10: 1191–7.
25. Preud'homme J., Morel-Maroger L., Brouet J. et al. Synthesis of abnormal heavy and light chains in multiple myeloma with visceral deposition of monoclonal immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 1980; 42: 545–53.
26. Zhu L., Herrera G., Murphy-Ullrich J. et al. Pathogenesis of glomerulosclerosis in light chain deposition disease: Role of transforming growth factor-beta. *Am. J. Pathol.* 1995; 147: 375–85.
27. Herrera G., Russell W., Isaac J. et al. Glomerulopathic light-chain-mesangial cell interactions modulate in vitro extracellular matrix remodeling and reproduce mesangiopathic findings documented in vivo. *Ultrastruct. Pathol.* 1999; 23: 107–26.
28. Keeling J., Herrera G. Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage. *Kidney Int.* 2005; 68: 1590–603.
29. Keeling J., Teng J., Herrera G. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells. *Lab. Invest.* 2004; 84: 1322–38.
30. Rostagno A., Frizzera G., Ylagan L. et al. Tumoral non-amyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain deposits ('aggrogoma'): Presenting feature of B-cell dyscrasia in three cases with immunohistochemical and biochemical analyses. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 62–9.
31. Ronco P., Alyanikian M., Mougnot B. et al. A model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1558–65.
32. Khoor A., Myers J., Tazelaar H. et al. Amyloid-like pulmonary nodules, including localized light-chain deposition: Clinicopathologic analysis of three cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 121: 200–4.
33. Heilman R., Velosa J., Holley K. et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1992; 20: 34–41.
34. Tubbs R., Gephardt G., McMahon J. et al. Light chain nephropathy. *Am. J. Med.* 1981; 71: 263–9.
35. Gu X., Herrera G. Light-chain-mediated acute tubular interstitial nephritis: A poorly recognized pattern of renal disease in patients with plasma cell dyscrasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 165–9.
36. Pozzi C., D'Amico M., Fogazzi G. et al. Light chain deposition disease with renal involvement: Clinical characteristics and prognostic factors. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1154–63.
37. Kastiris E., Migkou M., Gavriatopoulou M. et al. Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2009; 94(2): 300–2.
38. Komatsuda A., Wakui H., Ohtani H. et al. Disappearance of nodular mesangial lesions in a patient with light chain nephropathy after long-term chemotherapy. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: E9.
39. Barjon P. Treatment of LCDD by bone-marrow transplantation. *Nephrologie* 1992; 13: 24.
40. Mariette X., Clauvel J., Brouet J. Intensive therapy in AL amyloidosis and light-chain deposition disease. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 553.
41. Weichman K., Dember L., Prokaeva T. et al. Clinical and molecular characteristics of patients with non-amyloid light chain deposition disorders, and outcome following treatment with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38(5): 339–43.
42. Lorenz C. et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23(6): 2052–7.
43. Royer B., Arnulf B., Martinez F. et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int.* 2004; 65: 642–8.
44. Firkin F., Hill P., Dwyer K. et al. Reversal of dialysis-dependent renal failure in light-chain deposition disease by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 551–5.
45. Leung N., Lager D., Gertz M. et al. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 147–53.



Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний

Н.И. Переводчикова

Molecular targeted drugs and their role in modern cancer treatment

N.I. Perevodchikova

SUMMARY

Presented are data on the new group of antitumor agents — molecular targeted drugs that modulate the dysregulated molecular pathways implicated in cancerogenesis. Among clinically used drugs of this group are inhibitors of epidermal growth factor receptors (EGFR's) — trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbix), panitumumab (Vectebix), erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), lapatinib (Tyverb), inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) — bevacizumab (Avastin), multitargeted inhibitors of intracellular signaling proteins and protein kinases — imatinib (Gleevec), dasatinib (Sprycel), nilotinib (Tasigna), sunitinib (Sutent), sorafenib (Nexavar), temsirolimus (Torisel), everolimus (Afinitor), inhibitors of protein degradation — bortezomib (Velcade) and non-receptor monoclonal antibodies — rituximab (Mabtera) and alemtuzumab (Campath). Introduction of targeted drugs in clinical practice dramatically changed the results of treatment in hematoblastoses and some solid tumors such as HER2 overexpressing mammary carcinoma and gastro-intestinal stromal tumors (GIST), improved results of chemotherapy in patients with head and neck cancers, colorectal cancer, NSCLC and opened some new possibilities for patients with metastatic renal cancer.

Keywords:

molecular targeted drugs, antitumor chemotherapy.

N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: n.perevodchikova@mail.ru

Принято в печать: 13 октября 2009 г.

РЕФЕРАТ

Представлены сведения о принципиально новой группе противоопухолевых средств — молекулярно-нацеленных таргетных препаратах, мишенью которых являются молекулы, участвующие в канцерогенезе. Среди используемых в клинике препаратов этой группы: ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста — трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс), панитумумаб (Вектибикс), эрлотиниб (Тарцева), gefitinib (Иресса), лапатиниб (Тайкерб); ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов — бевацизумаб (Авастин); мультитаргетные ингибиторы киназ — иматиниба мезилат (Гливек), дазатиниб (Спрайсел), сунитиниб (Сутент), сорафиниб (Нексавар), темсиролимус (Торисел), эверолимус (Афинитор); ингибиторы деградации белка — бортезомиб (Велкейд), а также моноклональные антитела к мембранным нерцепторным антигенам — ритуксимаб (Мабтера) и алектумумаб (Кэмпас). Введение в практику этих препаратов принципиально изменило возможности терапии гемобластозов и некоторых солидных опухолей, в частности HER2-позитивного рака молочной железы и гастроинтестинальных стромальных опухолей, а также позволило улучшить результаты химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, открыло определенные перспективы для больных с метастатическим раком почки.

Ключевые слова

молекулярно-нацеленные таргетные препараты, противоопухолевая химиотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи молекулярной биологии конца XX в., позволившие установить механизмы регуляции деления и гибели клеток, открыли перспективы создания противоопухолевых препаратов молекулярно-нацеленного действия, получивших название таргетных препаратов (от англ. *target* — мишень, цель). В принципе первыми противоопухолевыми препаратами молекулярно-нацеленного действия были созданные в 80–90-е годы XX в. блокаторы рецепторов стероидных гормонов — антиэстрогены и антиандрогены.

С развитием биотехнологий появились реальные возможности создания препаратов, направленно действующих на белки, которые участвуют в канцерогенезе и определяют способ-

ность опухоли к прогрессии и метастазированию.

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Мишенями таргетных препаратов являются факторы роста и их рецепторы, в первую очередь рецепторы эпидермального фактора роста (EGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул, нерцепторные тирозинкиназы (ТК), белки семейства Ras, циклин-зависимые киназы, молекулы, контролирующие апоптоз (Bcl2, p53 и др.) и ангиогенез.

Принципиальное отличие таргетных препаратов от «классических» противоопухолевых препаратов цито-

токсического действия (алкилирующие агенты, антиметаболиты, антибиотики, винкаалкалоиды, таксаны, ингибиторы топоизомеразы) состоит в том, что первые действуют направленно на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза, а вторые, также обладающие специфической направленностью, имеют точкой своего приложения такие общебиологические процессы, как синтез ДНК и митоз.¹

Объединяемые общим принципом молекулярно-нацеленного действия таргетные препараты по своей природе относятся к различным соединениям: это моноклональные антитела (МКА) к факторам роста и их рецепторам — трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс), панитумумаб (Вектибикс), бевацизумаб (Авастин); нерцепторные МКА и их конъюгаты — ритуксимаб (Мабтера), алемтузумаб (Кэмпас); малые синтетические молекулы — ингибиторы протеинкиназ — иматиниба мезилат (Гливек), гефитиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева), сунитиниб (Сугент), лапатиниб (Тайкерб), дазатиниб (Спрайсел), нилотиниб (Тасигна), сорафениб (Нексавар); короткие синтетические отрезки ДНК, связывающиеся с мРНК, — антисмысловые нуклеотиды — облимержен (Генасенс); природные соединения (Неовастат; флавоперидол); вирусы (AdP53, ONIX-015).

По принципу действия таргетные препараты могут быть разделены на две основные группы: 1) нацеленные на пути передачи сигнала в опухолевой клетке и 2) нацеленные на уникальный фенотип опухолевой клетки. К последней группе относятся используемые в онкогематологии МКА, распознающие и блокирующие специфические нерцепторные антигены поверхности клеток и оказывающие прямое цитотоксическое действие на эти клетки. К таким препаратам относятся гуманизованное мышинное антитело к поверхностному антигену CD20 В-клеток — ритуксимаб, с успехом применяемое при В-клеточных неходжкинских лимфомах и хроническом лимфолейкозе, а также гуманизованное мышинное МКА алемтузумаб против гликопротеида CD52 на поверхности В- и Т-клеток, естественных киллерных клеток, моноцитов и макрофагов. На базе этих МКА созданы конъюгаты с токсинами — гемтузумаб озогомицин (Милотарг), а также радиоиммуноконъюгаты — ибритумомаб тиуксетан (Зевалин) и ¹³¹I тозитумомаб (Бексар).

Основной принцип действия таргетных препаратов первой группы, т.е. препаратов, блокирующих передачу сигнала, базируется на том, что в норме лиганды (молекулы гормонов, цитокинов, факторов роста и др.) взаимодействуют с рецепторами клетки, а последние передают сигнал через сеть молекул, преимущественно белковых киназ, к ядру, что определяет способность клетки к пролиферации, дифференцировке, апоптозу, адгезии, ангиогенезу. В процессе канцерогенеза эта система дисрегулируется и клетка подвергается злокачественной трансформации.

На принципе блокирования передачи митогенных и антиапоптотических сигналов основано действие **препаратов, имеющих своей мишенью рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)**. Семейство трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста состоит из четырех членов: EGFR1 (син.: HER1, ErbB1), EGFR2 (HER2, ErbB2), EGFR3 (HER3, ErbB3), EGFR4 (HER4, ErbB4). Рецепторы представляют собой гликопротеиды, состоящие из трех доменов: экстрацеллюлярного, обладающего способностью связываться с лигандом, трансмембранного и интрацеллюлярного, обладающего ТК-активностью.

При связывании лиганда, например EGF, с экстрацеллюлярным доменом рецептора происходит димеризация, т.е. объединение двух связанных с лигандом рецепторов в единый функциональный комплекс с последующим аутофосфорилированием ТК внутриклеточного домена рецептора, что обе-

спечивает передачу сигнала внутрь клетки и затем внутриклеточную передачу его к ядру.

Стратегия таргетной терапии может включать:

- блокаду циркулирующих лигандов;
- блокаду связывания лигандов с экстрацеллюлярным доменом рецептора;
- ингибицию ТК внутриклеточного домена рецептора, что ведет к блокаде фосфорилирования, нарушая передачу сигнала от рецептора к молекулам, осуществляющим внутриклеточную передачу сигнала;
- внутриклеточную ингибицию белков, осуществляющих интрацеллюлярную передачу сигнала.

Примером блокады путем нейтрализации лиганда до его возможного связывания с рецептором является применение бевацизумаба — МКА к VEGF, циркулирующему в крови.

Примером блокады путем конкурентного связывания с экстрацеллюлярным доменом рецептора является использование МКА к EGFR1 — цетуксимаба.

Трастузумаб — МКА к рецептору HER2, лиганд которого неизвестен, блокирует этот рецептор, связываясь с его экстрацеллюлярным доменом.

Блокаду активности внутриклеточного домена EGFR1 осуществляют малые молекулы — ингибиторы ТК эрлотиниб и гефитиниб.

Двойной ингибитор ТК — лапатиниб — блокирует активность внутриклеточного домена рецепторов EGFR1 и HER2 (EGFR2).

Внутриклеточную блокаду передачи сигнала осуществляют мультитаргетные ингибиторы киназ — иматиниб, дазатиниб, сунитиниб, сорафениб, причем два последних препарата ингибируют рецепторы VEGF и рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGF), оказывая антиангиогенное действие, в связи с чем их обычно относят к антиангиогенным препаратам.

Ингибиторы белка mTOR, внутриклеточной серинтреониновой киназы, регулирующей пролиферацию клеток и ангиогенез, темсиролимус и эверолимус дают противоопухолевый эффект при раке почки.

В процессе развития опухоли важнейшую роль играет неоангиогенез, определяющий возможность роста и метастазирование опухоли и, соответственно, являющийся перспективной мишенью таргетной терапии. Наиболее практически ценным препаратом из **группы ингибиторов ангиогенеза** оказался бевацизумаб — рекомбинантное гуманизованное МКА к VEGF. Блокада VEGF с помощью бевацизумаба ведет к ингибции неоангиогенеза и оказывает противоопухолевое действие при колоректальном раке (КРР), раке молочной железы (РМЖ), раке почки, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ).

К таргетным препаратам относятся также препараты, влияющие на деградацию белков, в частности действующие на протеасомы. При миеломной болезни с успехом используется бортезомиб, ингибирующий функцию протеасомы 26S, осуществляющей внутриклеточную деградацию белка.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

За 10 лет, прошедших с того времени, когда появились первые клинические данные об эффективности трастузумаба при HER-2/неу-положительном РМЖ и иматиниба при хроническом миелолейкозе, огромное количество таргетных препаратов изучались и изучаются с точки зрения возможности их использования в клинике.

На сегодняшний день практическое применение получили 17 препаратов, используемые как в онкогематологии, так и при лечении солидных опухолей (табл. 1).

Таблица 1. Таргетные препараты, получившие клиническое применение

Препарат	Мишень	Противоопухолевое действие (спектр)
<i>Ингибиторы EGFR</i>		
1. МКА к EGFR		
Трастузумаб (Герцептин)	HER2 (EGFR-2)	HER2/неу-позитивный РМЖ
Цетуксимаб (Эрбитукс)	EGFR1	KPP, плоскоклеточный рак головы и шеи, НМРЛ
Панитумумаб (Вектибикс)	EGFR	KPP
2. Ингибиторы ТК EGFR		
Эрлотиниб (Тарцева)	EGFR1	НМРЛ, рак поджелудочной железы
Гефитиниб (Иресса)	EGFR1	НМРЛ
Лапатиниб (Тайкерб, Тайверб)	EGFR1, HER-2/неу (EGFR2)	HER2/неу-позитивный РМЖ
<i>Ингибиторы ангиогенеза</i>		
1. МКА к VEGF		
Бевацизумаб (Авастин)	VEGF	KPP, НМРЛ, рак почки, РМЖ
2. Мультитаргетные ингибиторы киназ, включая ТК VEGFR и PDGFR		
Сунитиниб (Сутент)	VEGFR, PDGFR, C-kit, FLT3, CSF1R, RET	GIST, почечноклеточный рак
Сорафениб (Нексавар)	C-RAF, BRAF, VEGFR2/3, PDGFR, C-kit, FLT3, RET	Почечноклеточный рак, печеночноклеточный рак
<i>Мультитаргетные ингибиторы киназ</i>		
Иматиниб (Гливек)	TK Bcr-Abl, PDGF, SCT, C-kit	ХМЛ, Ph-позитивный ОЛЛ, GIST
Дазатиниб (Спрайсел)	Bcr-Abl, C-kit, PDGFR β	ХМЛ, Ph-позитивный ОЛЛ
Нилатиниб (Тасигна)	Bcr-Abl	ХМЛ
Темсиролимус (Торисел)	mTOR	Почечноклеточный рак
Эверолимус (Афинитор)	mTOR	Почечноклеточный рак
<i>МКА к мембранным нерецепторным антигенам</i>		
Ритуксимаб (Мабтера)	CD20 В-клеточных лимфоцитов	В-клеточные НХЛ, ХЛЛ
Алемтузумаб (Кэмпас)	CD52	ХЛЛ, В-клеточные НХЛ
<i>Ингибиторы протеасом (ингибиторы деградации белков)</i>		
Бортезомиб (Велкейд)	Протеасома 26S	Множественная миелома

GIST — гастроинтестинальные стромальные опухоли; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

Учитывая механизм действия таргетных препаратов, теоретически их применение оправдано лишь у больных, опухоли которых содержат конкретные мишени для воздействия этих препаратов. Так, гуманизированное МКА к рецептору эпидермального фактора роста HER-2/неу — трастузумабу эффективно у 26% больных при РМЖ в случае гиперэкспрессии или амплификации HER-2/неу и не работает при опухолях с HER-2/неу-негативным статусом. Особое значение имеет углубленное изучение биологических особенностей возможной мишени таргетной терапии в сопоставлении с клинической эффективностью таргетного препарата, позволяющее уточнить биомаркер, имеющий предсказательное значение. Так, эффективность ингибиторов ТК EGFR1 — гефитиниба и эрлотиниба — при НМРЛ связана с наличием мутаций гена *EGFR*. Наличие мутаций в виде делеций экзонов 19 и 21 и увеличение копий гена *EGFR* по результатам флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) положительно коррелируют с эффективностью ингибиторов этой ТК.²⁻⁴ Характерно, что мутации ТК-домена EGFR чаще встречаются при аденокарциноме легкого и, особенно, при бронхоальвеолярном раке легкого у никогда не куривших женщин азиатского происхождения. Эти клинические характеристики нередко используются в качестве суррогатного биомаркера при решении вопроса о применении эрлотиниба и гефитиниба.

Токсичность таргетных препаратов своеобразна и отличается от таковой большинства классических цитостатиков. При меньшем угнетающем действии на кроветворение эти препараты чаще вызывают кожные сыпи, диарею, аллергические реакции, нарушение общего состояния, усталость. Препараты, имеющие своей мишенью EGFR (эрлотиниб, гефити-

ниб, цетуксимаб), вызывают характерные кожные изменения, что нередко положительно коррелирует с эффективностью этих препаратов. При клинических испытаниях антиангиогенных препаратов лимитирующей токсичностью оказались гемморрагии и артериальная гипертензия, тромбозы, обильные осложнения.

Токсичность каждого таргетного препарата имеет свои особенности; так, трастузумаб обладает кардиотоксичностью, что ограничивает возможности его комбинации с антрациклинами, а при использовании бевацизумаба описано редкое, но опасное осложнение — гастроинтестинальные перфорации. При терапии сорафенибом лимитирующей токсичностью является ладонно-подошвенный синдром.

Противоопухолевая активность и переносимость таргетных препаратов изучаются в **клинических исследованиях**, методика которых в принципе отличается от традиционной методики клинических испытаний классических цитостатиков. Таргетные препараты оказывают преимущественно цитостатическое, а не цитотоксическое действие. Основным клиническим критерием их эффективности является **время до прогрессирования и выживаемость больных**.

При солидных опухолях при оценке эффективности по шкале RECIST эффективность таргетных препаратов невысока и обычно не превышает 10–20%.

Ключевым моментом при клинических испытаниях таргетных препаратов является определение в процессе II фазы предсказательного таргетного биомаркера — классификатора (classifier), который может быть использован для отбора больных, потенциально чувствительных к новому препарату.⁵ Примером таких биомаркеров-классификаторов

для трастузумаба при РМЖ является гиперэкспрессия/амплификация HER-2/неи, для ингибиторов ТК EGFR1 при НМРЛ — разновидность мутаций гена EGFR.

При солидных опухолях большинство современных таргетных препаратов оказывает наиболее выраженное противоопухолевое действие в составе лекарственных комбинаций с классическими противоопухолевыми препаратами. Это определяет особое значение крупных многоцентровых рандомизированных исследований III фазы, позволяющих наиболее объективно оценить эффективность и переносимость новых терапевтических режимов с использованием таргетных препаратов.⁶

Таргетные препараты, являющиеся МКА, обычно достаточно удачно взаимодействуют с классическими цитостатиками. Разработаны режимы комбинированной химиотерапии РМЖ с использованием трастузумаба в сочетании с таксанами, алкилирующими агентами, капецитабином, навельбином, гемцитабином. Показана высокая противоопухолевая активность и в то же время опасная кардиотоксичность одновременного применения трастузумаба и антрациклинов, поэтому оно не рекомендовано.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях III фазы показана возможность улучшения результатов комбинированной химиотерапии путем использования бевацизумаба либо цетуксимаба в сочетании с комбинацией 5-фторурацила и лейковорина и комбинаций FOLFOX либо IFL при КРР, возможность успешного сочетания цетуксимаба и комбинации 5-фторурацила с производными платины при плоскоклеточном раке головы и шеи, а также улучшение результатов применения комбинации паклитаксела либо гемцитабина с производными платины при НМРЛ в случае одновременного использования бевацизумаба. **Таким образом, МКА к EGFR и VEGF могут быть с успехом использованы в сочетании с традиционными цитотоксическими препаратами и их комбинациями.**

Сложнее разрабатывать сочетания таргетных препаратов группы синтетических малых молекул — ингибиторов ТК с традиционными противоопухолевыми препаратами.

Так, оказалось, что ингибитор ТК EGFR гефитиниб, противоопухолевая активность которого при НМРЛ составляет около 10%, не улучшает результаты применения комбинации гемцитабина и цисплатина при этой опухоли, что предположительно объясняется возможным вступлением в конкурентные взаимоотношения этих синтетических препаратов. В то же время показана возможность успешного применения комбинации двойного ингибитора ТК EGFR1 и HER2 — лапатиниба и капецитабина у больных с HER-2/неи-позитивным РМЖ, прогрессирующим после лечения трастузумабом, и преимущества этой комбинации перед использованием монокимиотерапии капецитабином. Несомненно, оправданы дальнейшие исследования по комбинации таргетных препаратов и классических препаратов цитотоксического действия. Более того, на сегодняшний день **именно комбинации таргетных препаратов с классическими противоопухолевыми препаратами являются основой реальных достижений современной клинической химиотерапии солидных опухолей.** С этой точки зрения особенно интересна новая группа таргетных препаратов — ингибиторы поли(АДФ-рибозил)полимеразы (PARP). Семейство PARP состоит из 17 членов. PARP-1 и PARP-2 участвуют в репарации ДНК. Соответственно, ингибция PARP усиливает антипролиферативную активность агентов, повреждающих ДНК. В рандомизированном исследовании показано, что ингибитор PARP-1 — препарат BSI-201 — достоверно повышает эффективность комбинации гемцитабина с карбоплатином при трижды негативном метастатическом РМЖ.⁷

Актуальна проблема сочетанного применения нескольких таргетных препаратов. Возможно последовательное или одномоментное применение двух и более ингибиторов различных ферментов одного из важнейших путей передачи сигнала (так называемая вертикальная комбинация, направленная на вертикальную блокаду одного пути сигнала) и сочетанное применение таргетных препаратов, имеющих мишенью пути передачи сигнала в клетках различного происхождения, например в опухолевой клетке и клетке эндотелия (так называемая горизонтальная комбинация, направленная на горизонтальную блокаду).⁸ Данные, полученные в экспериментальных системах, получили подтверждение в клинике. Показана возможность повышения противоопухолевого эффекта при применении комбинаций таргетных препаратов, но в то же время возникает проблема их переносимости.

Так, при почечноклеточном раке противоопухолевой активностью обладают ингибитор VEGF (бевацизумаб), ингибиторы ТК VEGFR (сорафениб и сунитиниб), а также ингибитор mTOR (темсиrolimus). Вертикальная блокада оси VEGF → VEGFR комбинацией бевацизумаба с сорафенибом оказывает, по данным I фазы клинического исследования, выраженное противоопухолевое действие (общая эффективность 46%), однако существенное повышение токсичности (ладонно-подошвенный синдром, гипертензия, протеинурия) требует значительной редукции доз этих препаратов. Комбинации сорафениба или сунитиниба с темсиrolимусом оказались непереносимыми. Комбинация бевацизумаба с темсиrolимусом оказалась хорошо переносимой, а комбинация бевацизумаб + сунитиниб осложнилась синдромом тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры.^{9,10}

Принцип комбинации различных таргетных препаратов, несомненно, привлекателен, но каждая комбинация требует специального изучения в виде I фазы клинических испытаний для отработки оптимального дозового режима.

ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ПОЯВЛЕНИЕМ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ?

Принципиально изменились возможности терапии опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. При **хроническом миелолейкозе** медиана выживаемости увеличилась до 83–89 мес., 5-летняя выживаемость — до 84–93%, 10-летняя выживаемость, ранее едва достигавшая 5%, теперь составляет 40%, а у больных с полным цитогенетическим эффектом — 80%.

При использовании иматиниба гематологический эффект достигается у 90–95% больных в хронической стадии и у 30% — при бластном кризе, при этом в 50% случаев с возвратом в хроническую стадию болезни.

У больных с **неходжкинскими лимфомами**, отличающимися большим разнообразием вариантов, использование ритуксимаба дало возможность улучшить прогноз и результаты лечения.

Введение в практику бортезомиба позволило изменить тактику ведения пациентов с **множественной миеломой** как при лечении первичных больных, которые не являются кандидатами на высокодозную терапию, так и при индукционной терапии с использованием высокодозной, а также дало возможность улучшить результаты лечения рецидивов и увеличить длительность ремиссий.

Безусловно, открылись новые перспективы для больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2, для больных с GIST, КРР, НМРЛ, светлоклеточным раком почки, плоскоклеточным раком головы и шеи, раком печени. Данные о чувствительности этих опухолей к определенным таргетным препаратам имеют принципиальное значение, подтверждая целесообразность

дальнейших исследований по применению последних и перспективность работ по созданию новых, более совершенных таргетных препаратов. Однако реально изменились современные подходы к лечению только некоторых солидных злокачественных опухолей. В первую очередь это относится к **терапии HER-2/пци-позитивного РМЖ**.

Гиперэкспрессия HER2 или амплификация гена *HER2* обнаруживается у 20–30% общей популяции больных РМЖ и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, высоким риском метастазирования и низкой выживаемостью, т.е. является абсолютно неблагоприятным прогностическим признаком. Гуманизованное МКА, блокирующее внеклеточный домен рецептора HER2 эпидермального фактора роста, трастузумаб активирует антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, предотвращает формирование HER2 p95, укороченной (поврежденной) и очень активной формы HER2, останавливает клеточную пролиферацию, прекращая передачу сигнала через HER2, а также ингибирует HER2-регулируемый ангиогенез.

Применение трастузумаба в виде монотерапии у больных с метастатическим HER2-позитивным РМЖ эффективно у 15–35% больных, в комбинации же с классическими цитостатиками — таксанами, производными платины, винорелбином, гемцитабином, капецитабином — вызывает выраженный клинический эффект в 40–78% случаев, достоверно повышая не только частоту и продолжительность ремиссий, но и общую выживаемость больных. В крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что использование трастузумаба в адъювантной терапии ранних форм HER2-позитивного РМЖ уменьшает риск рецидива заболевания и увеличивает 3-летнюю безрецидивную выживаемость, снижая относительный риск рецидива и метастазов на 36–58% и риск смерти от опухоли на 34% (относительный риск — 0,66).^{11,12} Включение трастузумаба в схему лечения HER2-позитивного РМЖ стало современным стандартом терапии этого заболевания.

Дополнительные перспективы открывает для больных с HER2-позитивным РМЖ возможность применения двойного ингибитора трансиназ рецепторов HER1 (EGFR1) и HER2 (EGFR2) лапатиниба, работающего в сочетании с капецитабином у HER2-позитивных больных с прогрессированием после лечения трастузумабом.¹³

Таргетная терапия стала основой современной лекарственной терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей (gastro intestinal stromal tumors — GIST) — новообразований, совершенно нечувствительных к классическим цитотоксическим препаратам. Эти соединительнотканые опухоли, встречающиеся достаточно редко — 10–15 случаев на 1 000 000 человек, характеризуются мутациями Kit — трансмембранного ТК-рецептора стволового фактора роста (регистрируются у 85% больных), а также мутациями рецептора тромбоцитарного фактора роста альфа (platelet-derived growth factor receptor alpha — PDGFRA), которые обнаруживаются у 10–15% больных.

Мультитаргетный ингибитор ТК иматиниба мезилат обладает способностью блокировать помимо ABL-тирозинкиназы рецепторы Kit и PDGFR и поэтому оказался высокоактивным при GIST.¹⁴ До введения в практику иматиниба больные с метастатическими и рецидивными GIST, не обладающими чувствительностью к классическим цитостатикам и лучевой терапии, были инкурабельными, медиана их выживаемости не превышала 9–18 мес. Применение иматиниба в суточной дозе 400–800 мг перорально позволяет контролировать рост опухоли более чем у 90% больных и в настоящее время является общепризнанным стандартом современного лечения GIST.

В последние годы появились данные о противоопухолевой активности при GIST сунитиниба — другого мультитаргетного ингибитора ТК со способностью ингибировать ТК-рецепторы Kit и PDGF. При иматиниб-резистентных GIST применение сунитиниба увеличивает время до прогрессирования в 4 раза и выживаемость до 20 мес.¹⁵

Современная терапия GIST строится на использовании таргетных препаратов: иматиниба в качестве первой линии терапии и сунитиниба в качестве второй линии терапии для лечения больных с метастатическим процессом. Доказана целесообразность адъювантной послеоперационной терапии иматинибом и изучаются возможности использования в качестве адьюванта сунитиниба.

Рак почки — опухоль, при которой введение в практику таргетных препаратов открыло новые перспективы терапии. Эта опухоль нечувствительна к классическим цитотоксическим препаратам и гормонотерапии. При метастатическом раке почки терапия цитокинами (интерлейкины и интерфероны) эффективна не более чем у 25% больных, а медиана выживаемости пациентов с прогрессированием заболевания после применения цитокинов не превышает 10–15 мес. Исследование МКА к VEGF бевацизумаба при светлоклеточном раке почки выявило его противоопухолевую активность при этой опухоли. Комбинация бевацизумаба с интерфероном увеличивала безрецидивную выживаемость больных метастатическим раком почки по сравнению с применением одного интерферона (10,2 vs 5,4 мес.), частота ответа достигала 31% в группе, получавшей интерферон с бевацизумабом, по сравнению с 13% в группе интерферон-плацебо.¹⁶

Исследования последних лет, доказавшие противоопухолевую активность при **светлоклеточном раке почки** бевацизумаба, сунитиниба, сорафениба¹⁷ и ингибиторов киназы mTOR темсиrolимуса и эверолимуса,^{18,19} позволили разработать новый алгоритм терапии метастатического рака почки. В качестве первой линии терапии может быть использована комбинация интерферона с бевацизумабом либо сунитиниб или сорафениб (у больных с низким и промежуточным риском). У больных из группы высокого риска применяется ингибитор mTOR темсиrolимус либо сунитиниб и в качестве второй линии терапии сорафениб; при цитокин-рефрактерном метастатическом раке почки применяется сорафениб либо сунитиниб, при рефрактерности к ингибиторам ТК — ингибиторы mTOR.

Последовательное использование таргетных препаратов позволило увеличить время до прогрессирования и медиану выживаемости у пациентов с метастатическим раком почки, т.е. появилась реальная возможность продлить стабилизацию опухолевого процесса у этой ранее совершенно бесперспективной группы больных.

При **плоскоклеточном раке головы и шеи**, в 80–100% случаев характеризующемся повышенной экспрессией эпидермального фактора роста, применение МКА к рецепторам EGFR1 цетуксимаба в сочетании с традиционной химиотерапией 5-фторурацилом и лейковорином либо с лучевой терапией стало современным стандартом, достоверно увеличивающим общую и безрецидивную выживаемость больных.

В большом международном рандомизированном исследовании, включавшем 424 больных плоскоклеточным раком ротовой и гортанной частей глотки или гортани, сравнивались результаты применения высокодозной лучевой терапии (213 пациентов) и высокодозной лучевой терапии в сочетании с цетуксимабом (211 пациентов). Цетуксимаб вводился в дозе 400 мг/м² (1-е введение) с переходом на 250 мг/м² еженедельно на протяжении всего курса лучевой терапии. Медиана продолжительности местного контроля опухоли составила 24,4 мес. у больных, получавших цетуксимаб с лучевой тера-

пией, и 14,9 мес. у больных, у которых применялась одна лучевая терапия (отношение рисков [ОР] 0,68, $p = 0,005$, т.е. снижение риска на 32%). При сроке наблюдения 54 мес. медиана выживаемости составила 49 мес. для больных, получавших комбинированную терапию (цетуксимаб + облучение), и 29,3 мес. для получавших одну лучевую терапию (ОР 0,74, $p = 0,03$, т.е. снижение риска на 26%).²⁰

Использование цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией разрешено в США FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) в качестве одного из стандартов лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи.

Возможности лечения больных с **метастатическим колоректальным раком** существенно изменились за последнее десятилетие.

Включение в состав комбинированной химиотерапии таргетных препаратов бевацизумаба и цетуксимаба улучшает результаты лечения. Противоопухолевая активность бевацизумаба при использовании монотерапии при КРП невелика, составляя около 3%, однако включение этого МКА к VEGF в комбинированную химиотерапию на основе фторпроизводных пиримидина достоверно улучшает результаты лечения. В ряде рандомизированных исследований доказано, что бевацизумаб улучшает показатели как непосредственного ответа, так и безрецидивной и общей выживаемости больных, получавших 5-фторурацил с лейковорином, комбинаций IFL (иринотекан + 5-фторурацил + лейковорин) и комбинации FOLFOX (5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин).^{21,22}

Цетуксимаб — МКА к рецептору EGFR1 — обладает противоопухолевой активностью при EGFR-позитивном метастатическом КРП, равной 11–14%.

В рандомизированных исследованиях показано, что у больных КРП с прогрессированием после комбинированной химиотерапии, включавшей оксалиплатин и иринотекан, цетуксимаб в сочетании с симптоматической терапией достоверно увеличивал медиану выживаемости по сравнению с одной симптоматической терапией (6,14 и 4,57 мес. соответственно).

При метастатическом КРП применение терапевтического режима FOLFIRI в сочетании с цетуксимабом в качестве первой линии химиотерапии показало, что добавление цетуксимаба достоверно улучшало результаты по показателям безрецидивной выживаемости (ОР 0,68; $p = 0,0167$) и общей эффективности (59,3 vs 43,2%; $p = 0,79$) только у больных с «диким», немутированным, *k-RAS*. У больных с мутацией *k-RAS* добавление цетуксимаба к FOLFIRI не улучшало результаты химиотерапии.²³

Таким образом, два таргетных препарата, один антиангиогенного действия (бевацизумаб), второй — ингибитор EGFR (цетуксимаб), реально вошли в арсенал противоопухолевых средств при КРП, что имеет особое значение в условиях меняющейся парадигмы лечения этого заболевания.

Современная терапия метастатического КРП включает в себя последовательное и комбинированное применение всех активных при этой опухоли противоопухолевых препаратов — фторпроизводных пиримидина, оксалиплатина, иринотекана, бевацизумаба, цетуксимаба, что позволило увеличить медиану выживаемости таких пациентов с 8 мес. при одной симптоматической терапии до 2 лет и сделало реально достижимой ближайшую цель — увеличение этого показателя до 3 лет.

При **немелкоклеточном раке легкого** применяют ингибиторы EGFR — gefitinib и erlotinib, а также ингибитор VEGF бевацизумаб, изучается возможность и целесообразность использования цетуксимаба в составе лекарственных комбинаций.

У больных НМРЛ с прогрессированием после химиотерапии, включавшей платиносодержащие комбинации, терапия

эрлотинибом достоверно увеличивает общую выживаемость по сравнению с одной симптоматической терапией (в исследовании BR21 медиана — 6,7 мес., в контроле — 4,7 мес.), а также безрецидивную выживаемость (9,7 vs 8 нед.) и вызывает симптоматический эффект при удовлетворительной переносимости.²⁴ Международное исследование TRUST, которое включало более 7000 больных НМРЛ, получавших эрлотиниб, подтвердило эти данные.²⁵

Эффективность ингибиторов ТК EGFR зависит от генетической характеристики опухоли (мутаций генов *EGFR* и *k-RAS*), причем наличие мутации гена *EGFR* положительно коррелирует с эффективностью. Мутации *k-RAS* определяют нечувствительность опухоли и не обнаруживаются у больных с чувствительными к эрлотинибу опухолями. В рандомизированных исследованиях показано, что включение бевацизумаба в комбинированную химиотерапию паклитакселом + карбоплатин и гемцитабином + цисплатин позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость больных с аденокарциномой легкого на 1,5–2 мес.^{26,27}

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 10 лет таргетные препараты уверенно вошли в арсенал современной противоопухолевой химиотерапии и стали неотъемлемым компонентом комбинированной терапии гемобластозов и ряда солидных опухолей, в первую очередь РМЖ с гиперэкспрессией HER2 и GIST, для которых использование этих препаратов жизненно необходимо.

Таргетные препараты позволяют улучшить результаты химиотерапии метастатического КРП, плоскоклеточного рака головы, НМРЛ и впервые открыли некоторые перспективы для больных с метастатическим раком почки.

Особое значение приобретает проблема уточнения показаний к применению этих препаратов, т.е. проблема разработки биомаркеров, позволяющих индивидуализировать терапию и оценить перспективность использования препарата у конкретного больного, а также фармакоэкономические проблемы, связанные с высокой стоимостью таргетных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mountzios G., Soria J.-Ch. Overview of existing therapies. In: Targeted therapies in oncology. G. Giaccone, J.-Ch. Soria (eds.). London: Informa N.Y., 2007: 1–17.
2. Van Zandwijk N., Mathy A., Boerringer L. et al. EGFR and K-RAS mutations as criteria for treatment with tyrosine kinase inhibitors: retro- and prospective observations in non-small cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 99–103.
3. Riely G.J., Pao W., Pham D.K. et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 839–844.
4. Miller V.A., Zakowsky M.F., Riely G.J. et al. EGFR mutations and copy number, and KRAS mutations as predictors of outcome with erlotinib in bronchioloalveolar cell carcinoma (BAC). Results of a prospective phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: abstr. 7003.
5. Simon R. Transforming Correlative Science to Predictive Personalized Medicine: The Role of Biomarkers in Therapeutic Development. ASCO, 2006. Educational Book: 113–8.
6. Simon R. Re-Examination of the design of early clinical development trials for molecularly targeted drugs. ASCO, 2006. Educational Book: 126–9.
7. O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Efficacy of BSI-201 a poly(ADP-ribose)polymerase1 (PDRP1) inhibitor in combination with gemcitabine-carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) Results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(Suppl. II, Pt. II): abstr. 3.
8. Teicher B. Preclinical evidence supporting combinations of targeted agents. *Ann. Oncol.* 2008; 19(Suppl. 3): iii16.
9. Sosman J., Puzanov I., Atkins M., Flaherty R. Combination targeted therapy in advanced renal cell carcinoma (RCC). *Ann. Oncol.* 2008; 19(Suppl. 3): iii16.
10. Azad N., Annunziata C., Perroy A. et al. Combination anti-angiogenesis therapy with sorafenib and bevacizumab in advanced solid tumors. *Ann. Oncol.* 2008; 19(Suppl. 3): iii16.

- 11. Romond E.** Early stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Evolving data from randomized trials. ASCO, 2007. Educational Book: 85–9.
- 12. Winer E.P., Piccart-Gebhart M.J., Rudo H.S., Sledge G.W.** Management of Her2-positive breast cancer. ASCO, 2006. Educational Book: 3–15.
- 13. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D.** et al. Lapatinib plus capecitabine for Her2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–43.
- 14. Demetri G., Benjamin R., Blanke C.D.** et al. NCCN task force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) — update of the NCCN clinical practice guidelines. *J. Natl. Compr. Canc Netw.* 2007; 5(Suppl. 2): S1–29, quiz 30.
- 15. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garret C.K.** et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 369: 1329–38.
- 16. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P.** et al. Sunitinib versus Interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115–24.
- 17. Bukowsky R.M., Eisen T., Szezylik G.** et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma. Survival and biomarker analysis. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(Suppl. 18): abstr. 5023.
- 18. Hudis G., Carducci M., Tomczak P.** et al. Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–81.
- 19. Motzer R.J., Escudier B., Oudard** et al. RAD 001 versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFR₂-TK therapy: results from a randomized, double-blind multicenter phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 28(Pt. II): 5026.
- 20. Bonner J., Harari P., Giral J.** et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 567–78.
- 21. Huzwitz M., Fehienbacher I., Novotny W.** et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–42.
- 22. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J.** et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX 4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative oncology Group (ECOG) study E 3200. *J. Clin. Oncol.* 2005; 21(Suppl. 1): Abstr. 2.
- 23. Van Cutsem E., Lang I., D'haens G.** et al. K-RAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. *J. Clin. Oncol.* 2008; 20(Suppl. 2, Pt. II).
- 24. Shepherd F., Pereira J., Cinleanu T.E.** et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–32.
- 25. Reck M., Mali P., Arrieta O.** et al. Global efficacy and safety results from the TRUST study of erlotinib monotherapy in > 7000 patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). In advance through molecular biology in thoracic cancer international thoracic oncology congress Dresden, 2008.
- 26. Sandler A., Gray R., Perry M.C.** et al. Paclitaxel-Carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer (NSCLC). *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2542–50.
- 27. Manegold C., von Pavel J., Zatloukal R.** et al. Randomized, double-blind multicenter phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(Pt. II): LBA7514.



The basic questions of the statistical analysis in medical researches

V. Yu. Pavlova

SUMMARY

In clause are taken up the basic questions of carrying out of the statistical analysis of clinical researches. Statistical processing represents complex multistage process, quality of accumulated statistical data, results of their processing and judgment depends on a level of which scientific organization in the solving image.

Keywords:

statistical treatment, clinical research.

State Educational Institution for Higher Professional Education (SEIHP) «Kemerovo State Medical Academy of Roszdrav»

Контакты: vera.4447.kem@mail.ru

Принято в печать: 25 ноября 2009 г.

Основные вопросы статистического анализа в медицинских исследованиях

В.Ю. Павлова

РЕФЕРАТ

В статье освещены основные вопросы проведения статистического анализа клинических исследований. Статистическая обработка представляет собой сложный многоступенчатый процесс, от уровня научной организации которого решающим образом зависит качество накапливаемых статистических данных, результаты их обработки и осмысления.

Ключевые слова

статистическая обработка, клинические исследования.

ВВЕДЕНИЕ

Современную медицину невозможно представить себе без использования точных и надежных методов анализа и прогнозирования. Известно, что теория вероятностей и математическая статистика возникли в середине XVII в. в результате развития общества и товарно-денежных отношений.

Статистика, как любая другая наука, возникла из практических потребностей людей. Еще в древнем мире необходимость сбора налогов, несения военной службы и другая общественная деятельность обусловили потребность учета населения, его размещения, рода занятий.

Как любая наука, статистика имеет свой предмет исследования и свои специфические методы. Предметом статистики служит количественная сторона массовых явлений любой области в неразрывной связи с их качественным содержанием. При этом количественное выражение закономерностей развития этих явлений осуществляется с учетом конкретных условий места и времени.^{1,2}

Специфические приемы, с помощью которых статистика изучает массовые явления, образуют статистическую методологию (или метод статистики).

Во всяком статистическом исследовании можно выделить три последовательные стадии:

1. Статистическое наблюдение, т.е. сбор первичного статистического материала.
2. Группировка и свodka результатов наблюдения.
3. Вычисление специфических характеристик изучаемого явления и анализ полученных сводных и расчетных материалов, формулировка выводов и предложений.^{1,2}

На этих стадиях статистического исследования применяются специфические методы, образующие в совокупности содержание методологии статистической науки.

Общей чертой сведений, составляющих статистику, служит то, что они всегда относятся не к одному единичному (индивидуальному) явлению, а охватывают связанными характеристиками целую группу таких явлений (элементов).

Статистическая обработка представляет собой сложный многоступенчатый процесс, от уровня научной организации которого решающим образом зависят качество накапливаемых статистических данных, результаты их обработки и осмысления.

В настоящее время в различных направлениях медицинской деятельности проводится большое количество научных исследований, но статистическая обработка не всегда соответствует со-

временным требованиям, что вызывает большие сомнения в предоставляемых результатах. Данная ситуация вызывает определенное недоумение, т.к. имеет место достаточное количество литературы по особенностям статистической обработки именно медицинских данных,³⁻⁶ а также широкий спектр программного обеспечения (пакет прикладных статистических программ Biostat, Statistica 6.0 фирмы InstallShield Software Corporation (США); пакет программ SPSS (PASW Statistics) for Windows и т.д.).

Применение статистических методов не является формальной процедурой, это — творческая деятельность. И, как любая творческая деятельность, планирование исследований и интерпретация полученных результатов требуют глубоких знаний в области математики.² Велика и ответственность — часто именно статистическая оценка результатов клинических исследований определяет решение в пользу данного метода лечения. На практике статистический анализ или формально выполняют сами медики, или уже после сбора данных их анализ поручается математикам, не имеющим отношения к медицинским приложениям. Кроме того, нередко недостаточное внимание уделяется планированию исследований. В результате уже после окончания этапа сбора информации, при попытке применить статистические тесты может оказаться, что собранных данных не хватает для формирования статистически значимого вывода о преимуществах одного сравниваемого метода лечения перед другим. И тут даже самые сложные математические методы анализа полученных результатов не спасут ситуацию, если они были получены в ходе неграмотно спланированного исследования.²

ОБЗОР ОСНОВНЫХ ЭТАПОВ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

На первом этапе проводится стратификация полученных данных на две основные группы: количественные (допускающие непосредственное измерение величины эффекта) и качественные (не поддающиеся непосредственному измерению характеристики пациента, например: диагноз, пол, врожденные аномалии и т.п.). Все изучаемые показатели эффекта варьируют, но не все они поддаются непосредственно измерению.^{2,3}

Следующим важным этапом анализа является определение типа распределения полученных данных (выборки). Важным способом «описания» переменной является тип распределения, который показывает, с какой частотой значения переменной попадают в определенные интервалы. Эти интервалы, называемые интервалами группировки, выбираются исследователем. Тип распределения возможно оценить при расчете асимметрии, эксцесса, а также получить с помощью критериев нормальности (например, критерия Колмогорова—Смирнова или W-критерия Шапиро—Уилка). Однако ни один из этих критериев не может заменить визуальную проверку с помощью гистограммы — графика, показывающего частоту попаданий значений переменной в отдельные интервалы. Гистограмма позволяет визуально оценить нормальность эмпирического распределения. На гистограмму также накладывается кривая нормального распределения.^{3,4} Точная форма нормального распределения (характерная колоколообразная кривая) представлена на рис. 1.

Тип распределения — принципиальный и ведущий критерий на первых этапах статистического анализа, т.к. он определяет выбор параметров описательной статистики и методов (критериев) дальнейшего анализа.

В большинстве случаев выборки в клинических исследованиях не соответствуют нормальному (гауссовскому) типу. Чем меньше выборка, тем больше вероятность несоответствия. В зависимости от типа распределения вычисление

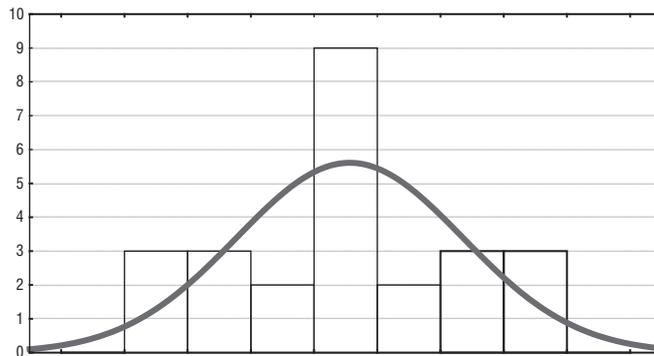


Рис. 1. Гистограмма висячих столбцов с наложением наиболее подходящей нормальной кривой ожидаемых нормальных частот

средних значений представляется в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \delta$) в случае нормального распределения и медианы и квартильного диапазона ($Me \pm Q$) в случае распределения, отличного от нормального. Широко распространен ошибочный подход, при котором для описания дисперсии непрерывных количественных данных используют стандартную ошибку среднего, обычно обозначаемую как m . Стандартная ошибка среднего (в отличие от стандартного отклонения) является не характеристикой, описывающей распределение наблюдений исследуемой выборки по области значений, а лишь мерой точности оценки и чаще всего используется в физике для того, чтобы указать, насколько данный показатель стремится к нулю. Однако часто именно стандартную ошибку среднего m ошибочно приводят в качестве параметра описательной статистики, пытаясь продемонстрировать тем самым малую вариабельность своих данных.^{3,4} Например, была изучена группа из 13 пациентов в возрасте 18, 19, 26, 29, 31, 36, 38, 41, 52, 52, 55, 65 и 73 лет. В данном случае имеет место отличный от нормального тип распределения. Применение обычно используемых среднего значения и стандартного отклонения дает результат $41,2 \pm 17,2$ года, в то время как медиана и квартильный диапазон (соответственно данному типу распределения) составляют $38,0 \pm 11,5$ года. На данном примере представлена значительная разница при использовании неадекватных и адекватных методов описательной статистики.

Другим частым поводом для использования m вместо δ является то, что исследователи сталкиваются с ситуацией, когда σ (δ) превышает среднее значение M и, соответственно, запись « $M \pm \delta$ » в большинстве случаев (когда переменная принимает только положительные значения) оказывается бессмысленной. К сожалению, стандартное отклонение плохо приспособлено для описания распределений, отличных от нормального, в особенности асимметричных распределений. Например, в процессе анализа может сложиться ситуация, когда средний возраст может составить 5 ± 15 лет, в то время как очевидно, что отрицательных возрастов не существует.^{5,6}

Не зная, как описывать распределения, отличные от нормального, авторы приводят запись « $M \pm m$ », т.к. всегда $m < \delta$, и это позволяет избежать заведомо некорректной ситуации.^{1,5,6}

Если авторам все же необходимо привести именно точность оценки среднего, то рекомендуется приводить ее в виде 95%-го доверительного интервала (ДИ). В случае нормального распределения границами такого ДИ являются ($M - 1,96 m$; $M + 1,96 m$).⁴

Однако в большинстве случаев по мере увеличения размера выборки, используемой для получения распределения выборочного среднего, это распределение приближается к нормальному.^{1,4,5}

Если число наблюдений в исследовании не превышает 20, то такую совокупность наблюдений условно принято считать

малой выборкой. Для описания наблюдений малой выборки не следует пользоваться методами описательной статистики, т.к. этот аппарат может неадекватно отражать распределения в малых выборках. Например, может не хватать данных, чтобы установить соответствие распределения нормальному, хотя среднее значение может быть рассчитано даже из двух наблюдений. В случае малых выборок результаты наблюдения рекомендуется приводить в виде таблицы первичных данных. Проценты при описании малых выборок также не должны использоваться.^{5,6}

Широкое применение параметрических методов является распространенной ошибкой, встречающейся в существенной части медицинских публикаций. В большинстве случаев разумно полностью отказаться от параметрических методов и пользоваться непараметрическими (ранговыми) методами статистического анализа, применимыми для любых распределений.⁶

Независимо от конкретных клинических особенностей для ответа на вопросы, поставленные перед клиническим исследованием, с помощью различных критериев приходится проверять нулевую гипотезу об отсутствии эффекта или различиях в эффекте, сравнивая при этом выборочные средние, доли, кривые выживаемости и т.п.

Чтобы правильно выбрать статистический метод, необходимо учитывать прежде всего характер интересующего нас признака (количественный, порядковый или качественный) и тип распределения (нормальное или какое-либо другое).^{1,5,6} При выборе неадекватных методов статистического анализа будут получены недостоверные (ложноположительные или ложноотрицательные) результаты. **Методы и критерии статистического анализа должны соответствовать его задачам** (табл. 1).

По данным табл. 1, такой критерий, как t -критерий Стьюдента, применяется только при нормальном типе распределения и имеет различные методики в зависимых и независимых группах; данный критерий не используется в случае ненормального типа распределения. Но в большинстве опубликованных данных клинических исследований в различных периодических изданиях используется именно этот критерий, независимо ни от типа распределения, ни от характеристик групп (зависимые или независимые).

Следующим необходимым этапом статистического анализа является определение характера изучаемого явления в зависимости от вида выборки (зависимая или независимая). Как показано в табл. 1, методы статистического анализа различны для зависимых и независимых выборок.

Независимыми переменными называются переменные, которыми манипулирует исследователь, тогда как зависимые переменные — это переменные, которые измеряются или регистрируются.^{1,3,6} Термины «зависимая» и «независимая» переменная применяются в основном в экспериментальном исследовании, в котором экспериментатор манипулирует не-

которыми переменными, и в этом смысле они не зависят от реакций, свойств, намерений и т.д., присущих объектам исследования. Некоторые другие переменные, как предполагается, должны зависеть от действий экспериментатора или от экспериментальных условий. Зависимость проявляется в ответной реакции исследуемого объекта на оказанное на него воздействие. Отчасти в противоречии с данным разграничением понятий находится применение их в исследованиях, где вы не варьируете независимые переменные, а только приписываете объекты к экспериментальным группам, основываясь на некоторых их априорных свойствах.^{1,4,6} Например, если в эксперименте мужчины сравниваются с женщинами относительно числа лейкоцитов, содержащихся в крови, то пол можно назвать независимой переменной, а число лейкоцитов — зависимой переменной.

Одним из следующих этапов статистического анализа является сравнение групп по качественному и количественному (чаще — бинарному) признаку, анализ связи (корреляции, ассоциации) двух признаков (парный признак) и многофакторный анализ.

Данные методики подробно описаны в перечисленных выше изданиях. Необходимо обратить внимание на следующие аспекты: использование различных критериев и методик при сравнении двух или трех групп (как в случае зависимых, так и независимых выборок); использование различных методов анализа зависимостей признаков (метод Пирсона в случае нормального распределения и методы Спирмена, Кендалла, коэффициент гамма при распределении, отличного от нормального); использование различных методик в случае наличия всех данных и объектов исследования с пропущенными значениями.^{1,3,4}

Заключительным этапом любого анализа является выявление зависимости между изучаемыми явлениями. Почему зависимости между переменными важны? Вообще говоря, конечная цель всякого исследования или научного анализа состоит в нахождении связей (зависимостей) между переменными. Философия науки учит, что не существует иного способа представления знания, кроме как в терминах зависимостей между количествами или качествами, выраженными какими-либо переменными.^{4,7} Таким образом, развитие науки всегда заключается в нахождении новых связей между переменными. Исследование корреляций по сути состоит в измерении таких зависимостей непосредственным образом. Тем не менее экспериментальное исследование не является в этом смысле чем-то отличным. Например, указанное выше экспериментальное сравнение числа лейкоцитов у мужчин и женщин может быть описано как поиск связи между переменными: пол и число лейкоцитов. Назначение статистики состоит в том, чтобы помочь объективно оценить зависимости между переменными. Статистическая значимость результата представляет собой оцененную меру уверенности в его истинности (репрезентативность выборки).^{3,5,6} В частности, p -уровень (этот тер-

Таблица 1. Задачи, методы и критерии статистического анализа

Задача	Методы	
	Параметрические (для количественных нормально распределенных признаков)	Непараметрические (для количественных признаков независимо от вида распределения, а также для качественных признаков)
Описательная статистика	Вычисление средних значений, стандартных отклонений и т.д.	Вычисление медиан, значений, интерквартильных интервалов и т.д.
Сравнение двух независимых групп по одному признаку	t -критерий Стьюдента для независимых выборок	Критерий Манна—Уитни, критерий Фишера и т.д.
Сравнение двух зависимых групп по одному признаку	t -критерий Стьюдента для зависимых выборок	Критерий Уилкоксона, критерий Мак-Немара
Анализ взаимосвязи двух признаков	Корреляционный анализ по Пирсону	Корреляционный анализ по Спирмену, Кендаллу и т.д.
Аналогичная ситуация по всем методам статистического анализа		

мин был впервые использован в работе Brownlee, 1960) — это показатель, находящийся в убывающей зависимости от надежности результата. Именно p -уровень представляет собой вероятность ошибки, связанной с распространением наблюдаемого результата на всю популяцию. Во многих исследованиях $p = 0,05$ рассматривается как приемлемая граница уровня ошибки.^{3,6}

Не существует никакого способа избежать произвола при принятии решения о том, какой уровень значимости следует действительно считать значимым. Выбор определенного уровня значимости, выше которого результаты отвергаются как ложные, достаточно произвольный. На практике окончательное решение обычно зависит от того, был ли результат предсказан априори (т.е. до проведения опыта) или обнаружен апостериорно — в результате многих анализов и сравнений, выполненных с множеством данных, а также на традиции, имеющейся в данной области исследований. Обычно во многих областях величина $p \leq 0,05$ является приемлемой границей статистической значимости, однако следует помнить, что этот уровень все еще включает довольно большую вероятность ошибки (5%). Результаты при $p \leq 0,01$ обычно рассматриваются как статистически значимые, а результаты с уровнем $p \leq 0,005$ или $p \leq 0,001$ — как высокосignимые. Однако следует понимать, что данная классификация уровней значимости достаточно произвольна и является всего лишь неформальным соглашением, принятым на основе практического опыта в той или иной области исследования гипотезы.^{2,3} При публикации полезно указывать реальное значение p (например, $p = 0,0007$), а не указывать $p \leq 0,05$, поскольку точное значение p позволяет оценить степень отклонения результатов от нулевой гипотезы и степень их достоверности.⁶

Понятно, что чем большее число анализов вы проведете с совокупностью собранных данных, тем большее число значимых (на выбранном уровне) результатов будет обнаружено чисто случайно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обработка и предоставление данных, полученных в ходе клинических исследований, включают несколько основных этапов: определение характера анализируемого признака (количественный, качественный); зависимые или независимые группы; определение типа распределения (нормальное или отличное от нормального), включая графическую оценку; в соответствии с типом распределения определение показателей описательной статистики и критериев множественного анализа. Адекватность выбора статистических методов анализа является определяющей в правильной интерпретации полученных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистический портал StatSoft. <http://www.statsoft.ru/home/portal/default.asp>
2. Реброва О.Ю. Описание процедуры и результатов статистического анализа медицинских данных в научных публикациях. <http://www.media-sphera.ru/mjimp/2000/4/r4-00-21.htm>
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999: 596 с.
4. Ефимова М.Р., Петрова Е.В., Румянцева В.Н. Общая теория статистики. М., 2005: 413 с.
5. Ребров О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2005: 305 с.
6. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М., 2000: 51 с.
7. Lang T.A., Secic M. How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. ACP, 1997: 367 p.

Материалы XIII Международного рабочего совещания по хроническому лимфолейкозу, Барселона, 16–18 октября 2009 г. (XIII International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)

Подготовил Е.А. Никитин

ПУТЬ TP53 И РЕФРАКТЕРНОСТЬ К ТЕРАПИИ

Профессор, основатель и научный директор биотехнологической компании Cleveland BioLabs Андрей Владимирович Гудков написал о гене *TP53* и кодируемом им белке p53 коротко и исчерпывающе ясно: «*TP53* — опухолюсупрессорный ген, инактивируемый при многих опухолях человека. *TP53* называют стражем генома, который защищает взрослых от опухолей, а детей от пороков развития в эмбриональном периоде. *TP53* определяет чувствительность опухолевых клеток к облучению и действию цитостатиков и одновременно опосредует побочные эффекты химиотерапии. *TP53* контролирует клеточный цикл, репарацию ДНК, подвижность клеток, взаимодействует с десятками белков, обнаруживается в цитоплазме, в ядре, в ядрышке, в микротрубочках и в центросомах. В зависимости от обстоятельств и типа ткани он вызывает либо апоптоз, либо блок роста клеток».¹

TP53 локализуется на коротком плече хромосомы 17. Многими исследователями показано, что делеция 17р ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. По данным исследования CLL8 германской группы, режим FCR стирает все различия в выживаемости у больных с разными цитогенетическими абберациями. Только больные с делецией 17р характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом. Наряду с этим существует категория пациентов с делецией 17р, у которых хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) протекает спокойно и отчетливых показаний к терапии в течение ряда лет у них нет. Как правило, в таких случаях делеция выявляется в небольшом проценте клеток. Тем не менее, когда дело доходит до лечения, у этих больных ответ на терапию плохой. Это объясняется тем, что p53 включается при стрессорном воздействии на клетки, которым является химиотерапия. С этой точки зрения стандартные

режимы химиотерапии могут навредить пациенту с делецией 17р, поскольку приводят к селекции p53-негативных клонов и опухоль становится рефрактерной к терапии. Факт селекции p53-негативных клонов хорошо доказан. По этой причине германская группа по изучению ХЛЛ предлагает пациентам с делецией 17р альтернативные протоколы. Так, наличие делеции 17р служит критерием исключения в исследовании CLL10, которое проводится в настоящее время и в котором сравниваются режимы FCR и BR (бендамустин + ритуксимаб). Сходной тактики придерживаются французские исследователи — GOELAMS и французская группа по изучению ХЛЛ и макроглобулинемии Вальденстрема. Больные с делецией 17р не включались в рандомизированное исследование по сравнению режимов FCR и FCSam французской группы, о котором речь пойдет ниже.

Делеция 17р характеризует группу больных, у которых, как правило, наблюдается первичная рефрактерность к терапии. Однако группа больных с рефрактерностью гораздо обширнее. Причиной рефрактерности к флударабин-содержащим режимам в последние годы уделяется большое внимание.

До последнего времени не было ясно значение мутаций *TP53*. У ряда больных ХЛЛ выявляются только мутации *TP53*, без делеции. Согласно работам T. Zenz,² D. Rossi,³ мутации *TP53* также ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Более того, в представленной на конференции работе чешских авторов (J. Malcikova et al.) показано, что мутации выявляются не реже делеций: авторы обнаружили только мутации у 20 (5%) из 400 больных. В случаях с делецией в большинстве случаев повреждены оба аллеля гена (один — за счет мутации, другой — за счет делеции). У больных без делеции второй аллель сохранен. Почему только мутации

имеют значение? Это происходит оттого, что поврежденный *TP53* приобретает новые свойства и экспрессируется в значительном избытке по сравнению с нормальным «диким» аллелем. За счет преобладания дефектной формы *TP53* мутантный аллель оказывает доминирующее отрицательное действие.

Несмотря на то что в рекомендациях по проведению клинических испытаний и обследованию больных ХЛЛ 2008 г. указывается, что все пациенты, которым показана терапия, должны проходить скрининг на делецию 17р, уже сегодня ясно, что этого недостаточно. Необходим рутинный скрининг на мутации p53. Прямое секвенирование гена чрезвычайно трудоемко — это значительно труднее, чем определять мутационный статус генов иммуноглобулинов. Однако разработано множество методов скрининга дефектов p53. В их числе молекулярные методы, такие как FASAY (функциональный анализ в дрожжах). Любопытны методы, основанные на проточной цитофлуориметрии. Клетки ХЛЛ культивируют с этопозидом и затем измеряют содержание в них p53 и p21. Разным методам скрининга p53 и результатам была посвящена целая серия работ на конференции.

По-видимому, немаловажное значение в рефрактерности к флударабину играет и семейство микро-РНК miR-34. miR-34 является непосредственной мишенью p53 и опосредует некоторые эффекты p53. В своей лекции профессор S. Stilgenbauer привел результаты исследования экспрессии miR-34a и miR-34b/c в клетках ХЛЛ. Экспрессия miR-34b/c не выявлялась, в то время как уровень miR-34a был разным. Уровень miR-34a повышается после повреждения ДНК в присутствии функционального p53, но не в случаях с делецией 17р. Усиление экспрессии miR-34a после облучения клеток приводило к ин-

дукции экспрессии Вах и р21. Слабая экспрессия miR-34a может объяснять часть случаев рефрактерности ХЛЛ.

ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Отдаленная токсичность режима FCR

Сегодня наиболее предпочтительным химиотерапевтическим режимом в терапии первой линии ХЛЛ является режим FCR (флударабин, циклофосфан, ритуксимаб). В исследовании германской группы CLL8 показано, что FCR увеличивает продолжительность жизни больных.⁴ В истории ХЛЛ это впервые: до 2009 г. ни в одном рандомизированном клиническом испытании не было показано, что какой бы то ни было режим терапии увеличивал продолжительность жизни больных. При сравнении токсичности FCR чаще вызывает нейтропению. В отношении всех других показателей он не превосходит по токсичности FC. Более того, исследование CLL8 германской группы, исследование REACH (сравнение FC и FCR у больных с рецидивами), ретроспективные сравнения российских и чешской групп говорят о том, что пациенты лучше переносят FCR. Так, в исследовании REACH все 6 циклов FCR получили 67% больных, в то время как все 6 циклов FC — 61%. Клинический опыт показывает, что это объясняется большей эффективностью режима FCR.

Данных по отдаленной токсичности режима FCR пока немного. Между тем уже много лет высказываются опасения, что флударабинсодержащие режимы могут провоцировать развитие синдрома Рихтера. Вторая тема, вызывающая активную дискуссию, — эффективность терапии рецидивов после FCR. Профессором M. Keating и соавт. были представлены результаты 10-летнего наблюдения за больными, получавшими режим FCR в первой линии терапии. Из 300 больных первичная рефрактерность наблюдалась у 15. Медиана общей выживаемости в этой группе составила 13 мес.; 94% больных достигли полной или частичной ремиссии. Из них 16 пациентов умерли в ремиссии: 7 — от инфекций, 7 — от вторичных опухолей, 2 — от сердечно-сосудистых заболеваний. В группе оставшихся больных медиана времени от констатации ремиссии до повторного лечения составила 43 мес. Наиболее важными факторами, предсказывающими успешный ответ на терапию второй линии, оказались качество ответа на терапию первой линии, ранние стадии (не III–IV), низкий уровень $\beta 2$ -микроглобулина. Развитие трансформации было зарегистрировано у 18 (6%) больных. В «дофлудара-

биновую» эру синдром Рихтера развивался у 5% пациентов на протяжении болезни. Таким образом, FCR не увеличивает частоту трансформации. Пациенты получали по поводу рецидива разные режимы. Наиболее эффективными были комбинация ритуксимаба и алектузумаба (общий ответ — 82%), CFAR (FCR + алектузумаб) — 77%, FCR ± люмиликсимаб — 72%. Общий ответ при использовании режимов, не содержащих моноклональных антител, составил 29%.

Схема FCCam

Французской кооперативной группой по исследованию ХЛЛ и GOELAMS представлены результаты сравнительного клинического испытания режимов FCR и FCCam (FC + кэмпас) в терапии первой линии (S. Leprete et al.). В исследование вошло 178 больных моложе 65 лет с индексом коморбидности менее 6. Наличие делеции 17p служило критерием исключения. FC назначался в стандартном режиме (флудара перорально 40 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни, циклофосфан 250 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни). Кэмпас в режиме FCCam вводился в дозе 30 мг подкожно с 1-го по 3-й день каждого цикла. Все больные получали бисептол и валацикловир для профилактики инфекций во время и после лечения до повышения уровня CD4+ более 200 клеток. В группе FCCam еженедельно проводился мониторинг цитомегаловирусной (CMV) инфекции. Ключевые результаты промежуточного анализа представлены в табл. 1.

Число больных, получивших все 6 циклов терапии, составило 76,5% в группе FCR и 71,4% в группе FCCam. Основной причиной прекращения терапии была нейтропения. Очень интересны данные по частоте нейтропении после 1-го и после 6-го циклов: у больных, получавших FCR, она оставалась неизменной; у больных, получавших FCCam, она выросла вдвое, и это показывает кумулятивную токсичность. Причина этого феномена неясна. CD52 не экспрессируется на стволовых клетках и теоретически кэмпас не должен содействовать развитию кумулятивной токсичности. Необходимо отметить, что,

по данным российского исследования, кумулятивная токсичность наблюдается у многих больных, получающих FCR.

В группе FCCam было зарегистрировано 7 смертей, тогда как в группе FCR летальных исходов не было вообще. Это послужило причиной закрытия исследования раньше срока. Среди причин смерти: 3 случая диффузной В-крупноклеточной лимфомы (в т.ч. 1 позитивный случай по вирусу Эпштейна—Барр), 1 — мукормикоза, 1 — сепсиса, 2 — сердечной недостаточности, развившейся во время нейтропении.

Авторы сделали вывод о том, что алектузумаб не должен сочетаться с режимом FC из-за неприемлемой токсичности. Возможно кэмпас безопасно комбинировать с другими режимами или только с флударабином, без циклофосфана. Результаты сравнительного исследования режима FluCam и монотерапии флударабином в первой линии терапии еще не опубликованы.

ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВОВ

Схема FCCam

На конференции были доложены результаты наблюдения Marco Montillo (M. Montillo et al.), в котором режим FCCam применялся у больных с рецидивами. F и C использовались в стандартных дозировках, однако доза алектузумаба была меньше — по 10 мг в 1, 2 и 3-й дни. В исследовании подразумевалась эскалация дозы при отсутствии серьезной токсичности. После включения 10 пациентов авторы увеличили дозу кэмпаса до 20 мг в 1, 2 и 3-й дни. На момент публикации анализу были доступны данные, касающиеся 31 больного. В этом исследовании не было такой миелотоксичности: нейтропении III–IV степени наблюдалась у 37% больных, тромбоцитопения — у 9%. Однако было зарегистрировано 6 тяжелых инфекций: у 4 больных — сепсис, у 1 — туберкулез, у 1 — нокардиоз. Бессимптомная реактивация CMV наблюдалась у 6 пациентов, клинически манифестной CMV-инфекции не было. У 1 больного развилась реактивация вируса гепатита В, несмотря

Таблица 1. Сравнение результатов применения схем FCR и FCCam

Показатель	FCR	FCCam
Общий ответ	96%	85%
Полные ремиссии	78%	58%
Осложнения III–IV степени	87,8%	90,2%
Нейтропения III–IV степени	79,6%	74,6%
Нейтропения после 1-го цикла	17,6%	28,4%
Нейтропения после 6-го цикла	17,9%	45,5%
Фебрильная нейтропения	13 больных	27 больных
Летальный исход	0 больных	7 больных

на профилактику ламивудином. Эффективность оказалась высокой, особенно если принять во внимание тот факт, что у 10 (32%) пациентов имела делеция 17p. Общий ответ составил 71%, 11 (35%) больных достигли полной ремиссии. Медиана беспрогрессивной выживаемости — 14 мес. При сопоставлении исследований М. Montillo и GOELAMS можно прийти к выводу, что частота нейтропении зависит от дозы кэмпаса. При сочетании FC с кэмпасом в дозе 10–20 мг, по данным М. Montillo, столь выраженной миелосупрессии нет. По-видимому, если использовать в терапии рецидива режим FCCam, то курсовая доза кэмпаса должна быть меньше 90 мг. Тем не менее частота инфекций остается высокой. Кроме того, уменьшение дозы приводит к снижению эффективности.

Схема FCR

Большинство рецидивов ХЛЛ, с которыми мы сталкиваемся сегодня, наблюдается у больных, не получавших ранее ритуксимаб. Для этих пациентов, особенно при поздних рецидивах, режимы с ритуксимабом предпочтительны. Группой исследователей из MD Anderson Cancer Center (X. Vadoux et al.) представлены окончательные данные по эффективности режима FCR у больных с рецидивами. С 1999 по 2008 г. 280 пациентов получали режим FCR в MD Anderson Cancer Center, из них 46% имели стадию С, 31% — неблагоприятные цитогенетические аберрации, 60% — высокий уровень β2-микроглобулина, 35% — ранее получали ритуксимаб. Все запланированные 6 циклов FCR получили только 36% больных, причем среди пациентов старше 70 лет подавляющее большинство не смогли получить 6 циклов (17 vs 43%). Частота полных ремиссий составила 31%, полных неподтвержденных ремиссий — 15% и частичных ремиссий — 30%. В многовариантном анализе отрицательное значение имели делеция 17p и число линий терапии в анамнезе. Эффективность в зависимости от предшествующей терапии представлена в табл. 2. FCR был наиболее эффективен у больных, получавших ранее моноклональные антитела в сочетании с кортикостероидами или без них. Наименьшая эффективность наблюдалась у больных, получавших ранее высокодозную терапию и трансплантацию. Важно, что назначение ритуксимаба в анамнезе никак не влияло на эффективность FCR. Авторы сделали вывод, что при рецидиве наибольшую выгоду от FCR получают пациенты с хорошим соматическим

статусом, с чувствительностью к флударабину, получившие 3 и менее вариантов терапии ранее. Для больных, получавших 4 варианта терапии и более, а также для больных с делецией 17p необходимо искать альтернативные варианты лечения.

ТЕРАПИЯ ПРИ РЕФРАКТЕРНОСТИ К ФЛУДАРАБИНУ

Высокие дозы глюкокортикостероидов + ритуксимаб
Чешские исследователи приводят результаты комбинации ритуксимаб + высокие дозы метипреда (R-HDMP) или дексаметазона (R-Dex) у больных с рефрактерностью к флударабину.

Режим R-HDMP: ритуксимаб 375–500 мг/м² в 1-й день + солумедрол 1 г с 1-го по 5-й день 1 раз в 4 нед.

Режим R-Dex: ритуксимаб 500 мг/м² в 1, 8, 15 и 22-й дни, дексаметазон 40 мг с 1-го по 4-й и с 15-го по 18-й дни.

В исследование включено 22 больных. Рефрактерность к флударабину была обязательным условием. 4 пациента имели делецию 17p, 7 — del11q. R-HDMP получили 8 больных, R-Dex — 14. Результаты представлены в табл. 3.

Ни у кого из больных с делецией 17p ответа не было. 4 больных умерли во время лечения: 2 — от инфекций, 1 — от прогрессии, 1 — внезапная смерть. Тяжелые инфекции развились у 7 (32%) больных, стероидный диабет — у 4.

Авторы сделали вывод, что комбинация ритуксимаба с высокими дозами кортикостероидов приемлема. Однако эффективность монотерапии кэмпасом и режима CamPred у этой категории пациентов выше. Так, по данным S. Stilgenbauer, общий ответ на монотерапию кэмпасом составил 35%, полной ремиссии достигло 5% больных (S. Stilgenbauer et al., 2007). Режим CamPred, по данным английских исследователей, позволяет добиваться даже молекулярных ремиссий (A.R. Pettitt et al., 2007). Следует отметить, что и в ис-

следовании S. Stilgenbauer, и в исследовании A. Pettitt группа больных была смешанной: в нее входили не только больные с рефрактерностью к флударабину. Трудно сказать, почему моноклональные антитела, механизм действия которых не связан с воздействием на ДНК и не предполагает участия p53, вызывают столь разный эффект. Одно из возможных объяснений в том, что эффект ритуксимаба зависит от bcl-2, в то время как эффект кэмпаса меньше зависит от внутриклеточных сигнальных путей вообще.

Монотерапия офатумумабом

Офатумумаб — новое антитело к CD20. Эффективность офатумумаба у больных с рефрактерностью к флударабину изучалась в большом межгрупповом исследовании. В рамках исследования проводилось 8 введений офатумумаба 1 раз в неделю, далее поддерживающая терапия — 4 ежемесячных введения. Разовая доза на инъекцию — 2 г. Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили больные с рефрактерностью к флударабину (59 человек), вторую — больные с рефрактерностью к флударабину и большим размером лимфоузлов (79 человек). Общий ответ в первой группе составил 58%, во второй — 47%. Офатумумаб в виде монотерапии не вызывал существенной токсичности. Из наиболее значимых осложнений отмечались инфекции 12 vs 8% и нейтропения 14 vs 6% в первой и второй группах соответственно. Препарат был эффективен, в т.ч. у больных, получавших ранее ритуксимаб.

ЛЕНАЛИДОМИД

Леналидомид зарегистрирован для лечения больных с миеломой, а также пациентов с синдромом 5q-. Препарат выпускается в капсулах 5, 10 и 25 мг. В экспериментах *in vitro* показано, что леналидомид восстанавливает способность Т-клеток формировать иммунологические синапсы с другими

Таблица 2. Эффективность FCR при рецидиве в зависимости от исходной терапии

Исходная терапия	ОО, %	ПР, %	БПВ, мес.	ОВ, мес.
Ритуксимаб ± кортикостероиды	92	52	47	НД
Алкилирующий препарат ± ритуксимаб	78	28	20	44
Аналоги пуринов ± ритуксимаб	80	48	37	90
Алкилирующий препарат, затем флударабин	76	25	17	45
FC, FCR, FND, FM	74	25	19	42
ВДХТ/трансплантация	46	4	6	20
Ранее не получали ритуксимаб	76	30	21	48
Ранее получали ритуксимаб	73	32	20	45

ОО — общий ответ; ПР — полная ремиссия; БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; НД — нет данных; ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

Таблица 3. Результаты терапии R-Dex и R-HDMP при рефрактерности к флударабину

	R-Dex	R-HDMP
Полная ремиссия	0%	0%
Частичная ремиссия	57%	33%
Стабилизация	43%	17%
Прогрессия	—	50%

клетками иммунной системы и обладает иммуномодулирующим свойством. Механизм действия его до конца неясен, однако он, вероятно, неодинаков и специфичен для определенных опухолей. То же самое можно сказать и в отношении токсичности: при разных опухолях токсичность различается как по проявлениям, так и по выраженности. Максимально переносимая доза леналидомида — 25 мг в сутки. В таких дозах он применялся при миеломе. При миелодиспластическом синдроме (МДС) с делецией 5q высокоэффективна и не вызывает выраженной токсичности дозе 10 мг/сут. В последние годы леналидомид стал активно испытываться при ХЛЛ.

А. Чапан-Кхан и соавт.⁵ назначали леналидомид больным с рецидивами ХЛЛ в дозе 25 мг/сут с 1-го по 21-й день. Следующий цикл начинали на 28-й день. В исследование включено 45 больных. Общий ответ составил 47%, частота полных ремиссий — 9%. Гематологическая токсичность была значительной, синдром лизиса опухоли развился у 2 больных. Более того, у 58% пациентов наблюдался специфический для леналидомида синдром «пламенеющей» опухоли (tumour flare syndrome). Судя по немногочисленным описаниям, он характеризуется тем, что через 24 ч после первого приема препарата у больного появляется резкая болезненность увеличенных лимфоузлов, повышение температуры тела. Указанное состояние длится около 2 нед. и медленно купируется преднизолоном. Инфекции исключены. У больных МДС таких осложнений не наблюдалось.

А. Фергаджи и соавт.⁶ провели эскалационное исследование леналидомида у больных с рецидивами ХЛЛ. В исследование включено 44 пациента. Стартовая доза леналидомида была 10 мг. Дозу планировалось повышать каждые 28 дней на 5 мг при отсутствии осложнений. Гематологическая токсичность была выраженной, поэтому подавляющее большинство больных получали препарат в дозе 10 мг. Общий ответ составил 32%, полные ремиссии — 7%. Более того, при дозе 5 мг/сут ответ на лечение был получен у 3 из 11 больных; многие пациенты достигали полной ремиссии при дозе 10 мг/сут. В отличие от стандартных режимов леналидо-

мид не различался по эффективности в подгруппах больных с разными цитогенетическими aberrациями. Эффект терапии реализуется в полной мере через 6–9 мес. лечения. В отличие от флудары и эмпаза препарат не снижает число Т-клеток. Зарегистрированы смерти от инфекционных осложнений: 1 пациент умер от пневмонии, 1 — от мукормикоза; эти больные ранее получали различные виды терапии и имели глубокий иммунодефицит. Синдром «пламенеющей» опухоли развился у 13 (30%) больных. Эти пациенты получали 6-дневную постоянную инфузию солумедрола. Единственным идентифицированным фактором риска по развитию синдрома «пламенеющей» опухоли была массивная лимфаденопатия (размер лимфоузлов более 5 см). Эффективность лечения никак не была связана с развитием и тяжестью этого синдрома. При миеломе леналидомид подавляет продукцию миеломными клетками интерлейкина-6 (ИЛ-6). Возможно, именно этот эффект определяет эффективность леналидомида при миеломе. При ХЛЛ уровень ИЛ-6 не снижался у больных, достигших ремиссии. Интересно, что у пациентов, у которых препарат был неэффективен, происходило значительное повышение ИЛ-6. По-видимому, леналидомид оказывает иммуномодулирующее действие при ХЛЛ, но точный механизм неясен.

В работе исследователей из США (В. Браун и др.) леналидомид комбинировали с флударабином и ритуксимабом. Леналидомид назначали в дозе 2,5 мг/сут с 1-го по 21-й день, флударабин — в течение 3 дней, ритуксимаб — в обычной дозе. Режим оказался слишком токсичным. В исследование было включено 9 пациентов, и только двое получили запланированные 6 циклов. Большинство больных были сняты с протокола до 3-го цикла.

В другом исследовании, проведенном группой из Канады и США (С. Чен и др.), леналидомид назначался в возрастающих дозах в качестве терапии первой линии. Планировалось начинать со стартовой дозы 10 мг с 1-го по 21-й день и повышать ее на 5 мг в каждом цикле максимально до 25 мг. Однако из первых двух включенных больных у одного развился синдром лизиса опухоли и острая почечная недостаточность, у второго — септический шок. В связи с этим схема была изменена: стартовая доза составила 2,5 мг. В каждом курсе дозу повышали на 2,5 мг максимально до 10 мг. Всего было включено 25 больных. Пациенты получили от 2 до 28 циклов терапии (медиана 13 циклов). Нейтропения III–IV степени наблюдалась у 72%

больных, глубокая тромбоцитопения — у 28%. Частичная ремиссия была получена в 56% случаев, стабилизация — в 40%, прогрессия — в 4%. Полных ремиссий не было. Авторы отмечают, что у большинства больных происходит быстрое снижение лимфоцитов, но добиться более существенного эффекта при низких дозах невозможно. Повышение дозы увеличивает токсичность. Возможно, препарат будет легче переноситься при сочетании с гормонами.

Наконец, исследователи из MD Anderson (Х. Бадoux и др.) применяли леналидомид у пожилых пациентов, поскольку препарат не вызывает иммунодефицита и даже оказывает иммуномодулирующее действие. В исследование включено 60 пациентов в возрасте старше 65 лет. Стартовая доза была 5 мг. Доза могла повышаться на 5 мг в каждом цикле при отсутствии выраженной токсичности максимально до 25 мг. Ограничений по срокам терапии не было, лечение продолжали до прогрессии или до тяжелой токсичности. Ответ оценивали через 3 мес. и далее каждые 6 мес. Общий ответ на лечение составил 53%, частота полных ремиссий — 5%, нодулярных полных ремиссий — 12%, частичных ремиссий — 36%. Из тяжелых гематологических осложнений нейтропения наблюдалась в 31% циклов, тромбоцитопения — в 4,7%, анемия — в 1%. Синдромы «пламенеющей» опухоли и лизиса опухоли наблюдались у 50% больных. Авторы заключили, что леналидомид позволяет получать полные и частичные ремиссии у пожилых больных ХЛЛ. Ответ на терапию развивается медленно, максимального эффекта следует ожидать между 9-м и 15-м месяцем терапии. Препарат миелосупрессивен, однако тяжелых инфекций не было. Более того, в отдельной работе эти авторы (Х. Бадoux и др.) показали, что во время лечения леналидомидом у пожилых больных происходит нормализация уровня Т-лимфоцитов в крови и костном мозге, а также повышение (!) уровня иммуноглобулинов.

По-видимому, леналидомид в небольших дозах претендует на место препарата поддерживающей терапии при ХЛЛ после достижения ремиссии. Это связано с тем, что он: 1) эффективен при назначении в виде монотерапии; 2) не входит в стандартные режимы химиотерапии и не совпадает по механизму действия ни с одним из препаратов, используемых в терапии индукции ремиссии ХЛЛ; 3) не относится к алкилирующим препаратам, провоцирующим вторичные опухоли. В настоящее время в США проводится регистрационное исследование леналидомида по показа-

нию «поддерживающая терапия после успешной индукции ремиссии у больных ХЛЛ».

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Арсенал новых низкомолекулярных соединений, испытываемых сегодня при ХЛЛ, впечатляет. Основные исследования направлены на подавление передачи сигнала через В-клеточный рецептор в клетках ХЛЛ (мишени — протеинкиназа С, тирозинкиназы SYK, SRC, c-ABL, mTOR). Кроме того, исследуются ингибиторы деацетилазы гистонов, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В табл. 4 представлен перечень новых соединений, а также основные эффекты, которые они вызывают в клетках ХЛЛ.

ФОРМАТ КОНФЕРЕНЦИИ

Основной тенденцией развития клинических исследований в последние десятилетия является глобализация — слияние мелких исследовательских групп в крупные международные научные объединения, привлечение к участию в клинических испытаниях сотен центров, решение в рамках испытания множества различных прикладных и фундаментальных задач, тщательный мониторинг клинических испытаний,

внедрение целого ряда регуляторных норм, обеспечивающих безопасность пациентов и достоверность полученных результатов. Все это способствует тому, что выяснение эффективности и безопасности нового метода лечения или диагностики решается на десятилетия быстрее. Это приводит к существенному изменению формата проведения научных встреч. Он становится все более ориентирован на эффективное и упорядоченное проведение клинических и фундаментальных исследований. ХІІІ Международная конференция по ХЛЛ ярко проявила эти тенденции. Во-первых, изменен формат проведения постерных сессий. Если раньше обсуждение постерных докладов проходило непосредственно у стендов, на этой конференции постерным сессиям было отведено специальное время. Не менее 50% постеров обсуждались непосредственно в зале. Во-вторых, ведущий каждой научной сессии суммировал состояние проблемы и обозначал наиболее важные перспективные исследования будущего. В-третьих, образовательная часть целиком передана организаторам спутных симпозиумов. Собственно на конференции образовательных или обзорных лекций не было вообще. В-четвертых, в рамках конференции было отведено достаточное вре-

мя для живого общения. И безусловно, необходимо отметить возросшее качество научных исследований. Сегодня эффективная клиническая работа возможна только при кооперативном взаимодействии многих центров и многих лабораторий. Для этого в России сейчас есть все возможности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gudkov A. Microarray analysis of p53-mediated transcription: multi-thousand piece puzzle or invitation to collective thinking. *Cancer Biol. Ther.* 2003; 2(4): 444–5.
2. Zenz T., Denzel T., Habe S. et al. Analysis of TP53 mutation in a large cohort of CLL patients before first-line treatment: analysis of the genetic profile within the CLL4 trial (F vs FC) of the GCLLSG. *Haematologica* 2008; 93(Suppl. 1):216 (abstr. 0535).
3. Rossi D., Cerri M., Deambrogi C. et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(3): 995–1004.
4. Hallek et al. Immunochemotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) Improves Response Rates and Progression-Free Survival (PFS) of Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), GCLLSG, abstr. 325.
5. Chanan-Khan A., Miller K.C., Musial L. et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5343–9.
6. Ferrajoli A., Lee B.N., Schlette E.J. et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 111(11): 5291–7.

Таблица 4. Новые лекарственные препараты, испытываемые в терапии хронического лимфолейкоза

Препарат	Класс	Эффект в клетках ХЛЛ
Вальпроевая кислота	Ингибитор гистон деацетилазы	Подавляет экспрессию антиапоптозных генов
Вориностат (SAHA)	Ингибитор гистон деацетилазы	Активирует внешний путь апоптоза, усиливает экспрессию CXCR4, что мешает миграции клеток
SNX7081	Ингибитор HSP-90	HSP-90 — молекулярный шаперон, белок теплового шока. HSP-90 стабилизирует несколько белков (Akt, Raf, ZAP-70), от которых зависит жизнеспособность клеток ХЛЛ
17-DMAG	Ингибитор HSP-90	
Энзастаурин	Ингибитор протеинкиназы C β	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор, подавляет апоптоз
Эверолимус	Ингибитор mTOR	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор, подавляет апоптоз
Дазатиниб	Ингибитор SRC/ABL	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор
CAL-101	Ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор
R788	Ингибитор тирозинкиназы SYK	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор
NVP-BEZ235	Ингибитор PI3K/mTOR	Ингибирует передачу сигнала через В-клеточный рецептор
S-Allyl-6MP	Химерное соединение из 6-меркаптопурина и аллицина	Аллицин — высокоактивное вещество, выделяемое из свежего чеснока. Вызывает апоптоз в клетках ХЛЛ
4-HPR (гидроксифенил ретинамид)	Синтетический аналог ретиноевой кислоты	Вызывает апоптоз по р53-независимому пути благодаря индукции свободных радикалов кислорода
BL22 + бриостатин	BL22 — рекомбинантный фрагмент антитела к CD22, соединенный с псевдомонадным эндотоксином Бриостатин — активатор протеинкиназы C	Бриостатин усиливает экспрессию CD22 в клетках ХЛЛ, BL22 связывается с CD22 и вызывает активацию внутреннего пути апоптоза
Сорафениб	Ингибитор VEGF	Вызывает апоптоз, блокирует клеточный цикл

