

СОДЕРЖАНИЕ

том 3 • номер 1 • январь–март 2010

Биология гемобластозов**Лекарственный мониторинг терапии хронического миелолейкоза иматинибом..... 1**

Куцев С. И., Оксенюк О. С., Кравченко Е. Г., Шатохин Ю. В., Гранкина Е. А., Богданова Ю. С., Бурнашева Е. В.,
 Чагорова Т. В., Клиточенко Т. Ю., Кучма Г. Б., Лямкина А. С., Мачюлайтене Е. Р., Напсо Л. И., Новоспасская Н. В.,
 Поспелова Т. И., Самарина И. Н., Сендерова О. М., Сердюк О. Д., Шамрай В. С., Заклякова Л. В., Жиганова Е. Н.,
 Хорошко Н. Д., Туркина А. Г.

Диагностика, клиника и терапия гемобластозов**Вторичное поражение центральной нервной системы при неходжкинских лимфомах..... 10**

Тумян Г. С.

Роль трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток в терапии пациентов, страдающих множественной миеломой. Обзор литературы и результаты работы одного центра 14

Дарская Е. И., Алексеев С. М., Рудницкая Ю. В., Бабенко Е. В., Эстрина М. А., Афанасьев Б. В.

Профилактические режимы ведения больных и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга 21

Абдусаламов С. Н., Мелкова К. Н., Горбунова Н. В., Чернявская Т. Э.

Химиотерапия опухолевых заболеваний системы крови у больных с острой дыхательной недостаточностью..... 30

Галстян Г. М., Кесельман С. А., Городецкий В. М., Алексанян М. Ж., Моисеева Т. Н., Куликов С. М., Гемджян Э. Г.,
 Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

Анализ первичных запросов на поиски доноров в Карельском регистре неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток 43

Иоффе Ю. Г.

Редкие и сложные гематологические синдромы**Лекарственно-индуцированный пневмонит: редкое осложнение терапии иматиниба мезилатом у больных хроническим миелолейкозом..... 47**

Лазарева О. В., Костина И. Э., Туркина А. Г.

Развитие синдрома Бадда—Киари у молодой больной в дебюте первичного миелофиброза (сублейкемического миелоза): клиническое наблюдение..... 53

Соколова М. А., Цветаева Н. В., Суханова Г. А., Васильев С. А., Санатко М. Д., Хорошко Н. Д.

Письмо в редакцию..... 57**Семинар по онкологии****Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний..... 60**

Курмуков И. А.

Семинар по гематологии

Дефицит меди как гематологическая проблема	68
Филатов Л. Б.	

Съезды, конференции, симпозиумы

Материалы XIII Российского онкологического конгресса. «Гемобластозы» (Москва, ноябрь 2009 г.)	73
Материалы 51-го ежегодного конгресса Американского гематологического общества (Новый Орлеан, декабрь 2009 г.)	83
Материалы ежегодного симпозиума Европейской антилейкозной ассоциации (Манхейм, февраль 2010 г.)	99

Сообщение компании «Ф. Хоффман-Ля Рош»

Хронический лимфолейкоз	101
Интервью с проф. М. Hallek	

Информация для авторов

Правила подготовки статей для журнала «Клиническая онкогематология»	103
---	-----

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

фундаментальные исследования и клиническая практика

ООО ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
практическая медицина

Адрес для корреспонденции
ООО ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«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 2000 экз.
ISSN 1997-6933

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору за соблюдением зако-
нодательства в сфере массовых комму-
никаций 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)

К 80-летию профессора Льва Иосифовича Идельсона



6 марта 2010 г. исполнилось 80 лет профессору Льву Иосифовичу Идельсону.

Он родился в г. Баку в семье известного в городе врача-терапевта, там же закончил школу и медицинский институт, после чего работал терапевтом в г. Краснозаводске, а в 1953 г. поступил в аспирантуру в московскую клинику, возглавляемую профессором П.И. Егоровым. Кандидатская диссертация Льва Иосифовича посвящена определению внутреннего фактора Касла при язве желудка. Вскоре после этого он становится старшим научным сотрудником академической группы Иосифа Абрамовича Кассирского, где и прошла основная часть научной и практической работы Л.И. Идельсона.

В клинике И.А. Кассирского в то время работал уникальный коллектив энтузиастов, увлеченных как научными проблемами, так и практической врачебной работой. Лев Иосифович был одним из самых увлеченных, самых активных и наиболее результативно и плодотворно работающих. Круг его научных интересов был широк, у него имеются труды, посвященные различным проблемам гематологии, но основная часть его научной деятельности всегда была связана с изучением разных аспектов патологии красной крови.

В клинике Л.И. Идельсоном была создана и многие годы работала под его руководством лаборатория, в которой изучались вопросы патогенеза и разрабатывались методы лабораторной диагностики различных форм анемии и патологии порфиринового обмена. Он постоянно, ежедневно трудился в этой лаборатории, а рядом с ним работали его аспиранты и коллеги. В 1968 г. он защищает докторскую диссертацию о нарушениях порфиринового обмена, и в этом же году выходит его книга «Нарушения порфиринового обмена в клинике».

Результатом изучения различных форм анемии стали многочисленные статьи, написанные Львом Иосифовичем совместно с его коллегами: об ошибках в диагностике B_{12} -дефицитной анемии, об анемиях, связанных с дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, о различных формах талассемии, о парциальной красноклеточной аплазии и многие другие, а также монографии: в 1975 г. вышла книга «Гемолитические анемии», написанная совместно с его учениками Н.А. Дидковским и Г.В. Ермильченко, в 1981 г. — «Гипохромные анемии». В руководствах по гематологии под редакцией академика А.И. Воробьева Львом Иосифовичем написаны главы о различных формах наследственных и приобретенных анемий. В 3-м издании «Руководства по гематологии» написанные профессором Л.И. Идельсоном главы составляют половину третьего тома и представляют собой всеобъемлющий фундаментальный труд, который является уникальным в отечественной гематологии и служит незаменимым пособием для многочисленных гематологов нашей страны.

Но Лев Иосифович отнюдь не является только кабинетным ученым. Более того, его пути к изучению того или иного вопроса всегда шли от конкретного больного, он всегда был готов выехать или вылететь на консультацию, к нему постоянно приезжали больные из самых разных мест, и никто не оставался без внимания и помощи. Когда в Азербайджане началось сельскохозяйственное освоение заболоченных земель и стало применяться профилактическое назначение противомаларийных препаратов, у части жителей появились неизвестные ранее формы гемолитической анемии. Лев Иосифович был привлечен к изучению этой проблемы, и результатом его и его коллег работы стало открытие гемолитических анемий, обусловленных неизвестными ранее видами аномальных гемоглобинов, которые получили названия «Москва» и «Волга» и под этими названиями официально зарегистрированы в международном регистре.

На протяжении всего периода работы в клинике, руководимой И.А. Кассирским, а позже — А.И. Воробьевым, Лев Иосифович читал лекции для приезжавших на учебные циклы врачей, выезжал с докладами и лекциями в разные города страны на многочисленные симпозиумы и учебные семинары.

Всегда занятый и вечно куда-то спешащий, Лев Иосифович никогда не отказывал во внимании и помощи коллеге, всегда был доброжелательным, добрым и чутким товарищем, радовался успехам не только своих детей, но и детей своих коллег и учеников.

С 1990 г. Лев Иосифович вместе со своей семьей живет и работает в Израиле.

Там работают его дети, там родились и растут его шестеро внуков.

Мы поздравляем дорогого Льва Иосифовича, одного из самых замечательных российских гематологов, с юбилеем и желаем ему здоровья, бодрости и работоспособности еще на многие годы.

Лекарственный мониторинг терапии хронического миелолейкоза иматинибом

С.И. Куцев¹, О.С. Оксенюк¹, Е.Г. Кравченко², Ю.В. Шатохин¹, Е.А. Гранкина¹, Ю.С. Богданова³, Е.В. Бурнашева¹, Т.В. Чагорова⁴, Т.Ю. Клиточенко⁵, Г.Б. Кучма⁶, А.С. Лямкина⁷, Е.Р. Мачулайтене⁸, Л.И. Напсо⁹, Н.В. Новоспаская⁹, Т.И. Поспелова⁷, И.Н. Самарина¹⁰, О.М. Сендерова¹¹, О.Д. Сердюк⁹, В.С. Шамрай¹, Л.В. Заклякова¹², Е.Н. Жиганова³, Н.Д. Хорошко¹³, А.Г. Туркина¹³

Drug concentration monitoring in imatinib chronic myeloid leukemia therapy

S.I. Kutsev¹, O.S. Oxenjuk¹, E.G. Kravchenko², Yu.V. Shatokhin¹, E.A. Grankina¹, Yu.S. Bogdanova³, E.V. Burnasheva¹, T.V. Chagorova⁴, T.Yu. Klitochenko⁵, G.B. Kuchma⁶, A.S. Lyamkina⁷, E.R. Machulaytene⁸, L.I. Napso⁹, N.V. Novospasskaya⁹, T.I. Pospelova⁷, I.N. Samarina¹⁰, O.M. Senderova¹¹, O.D. Serdjuk⁹, V.S. Shamray¹, L.V. Zaklyakova¹², E.N. Zhiganova³, N.D. Khoroshko¹³, A.G. Turkina¹³

SUMMARY

Imatinib has shown the high effectiveness in chronic myeloid leukemia (CML) therapy. Recent papers have demonstrated that the achievement of complete cytogenetic response and major molecular response to imatinib therapy may be related with more than 1000 ng/ml imatinib plasma level. Trough plasma concentrations of imatinib (C_{trough}) were detected in 551 samples of 442 CML patients. Blood samples were collected 24 ± 3 h after the last IM dose at 300 ($n = 8$), 400 ($n = 337$), 600 mg ($n = 155$) QD and 12 ± 3 h after the last IM dose at 800 mg BD ($n = 51$). Imatinib plasma concentration was determined by a validated LC/MS/MS method. Rationales for imatinib blood level testing: the patient is not responding as well as the physician would expect, the physician suspects that the patient may be non-adherent to imatinib, the physician suspects that the patient may be experiencing a drug-drug interaction, the patient is experiencing unusually severe side effects. A result of non-adherence to treatment is one of the most important reason of treatment failure or suboptimal response to imatinib ($n = 32$; 5.8 %). The level of noncompliance increases with higher imatinib doses. Imatinib trough plasma level less than 1000 ng/ml were founded in one half of cases.

Keywords

chronic myeloid leukemia, imatinib concentration in plasma.

РЕФЕРАТ

Высокая эффективность иматиниба в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) не вызывает сомнений. В недавно опубликованных результатах исследования остаточной концентрации иматиниба (C_{trough}) в плазме у пациентов с ХМЛ показано, что C_{trough} иматиниба более 1000 нг/мл связана с достижением полного цитогенетического и большого молекулярного ответов на терапию иматинибом. Изучена C_{trough} иматиниба в 551 образце плазмы крови методом ВЭЖХ/МС/МС у 442 пациентов с ХМЛ. Забор крови проводили через 24 ± 3 ч после последнего приема препарата у больных ХМЛ, получавших терапию иматинибом в дозе 300 ($n = 8$), 400 ($n = 337$) и 600 мг/сут ($n = 155$), и через 12 ± 3 ч у больных, получавших иматиниб по 400 мг 2 раза в сутки ($n = 51$). Исследование концентрации иматиниба в плазме проводили у пациентов с ХМЛ по следующим показаниям: отсутствие ответа, субоптимальный ответ, потеря ответа на терапию иматинибом; подозрение на взаимодействие иматиниба с другими лекарственными средствами; непереносимость терапии иматинибом; подозрение на несоблюдение пациентом режима приема препарата. В результате исследования у 32 (5,8 %) пациентов с ХМЛ обнаружены значения C_{trough} иматиниба ниже минимальных референтных, что свидетельствует о нарушении режима приема препарата. Также отмечено, что с повышением дозы препарата увеличилось число пациентов, не соблюдавших режим терапии. C_{trough} иматиниба менее 1000 нг/мл выявлена почти у 50 % обследованных пациентов.

Ключевые слова

хронический миелолейкоз, концентрация иматиниба в плазме крови.

ВВЕДЕНИЕ

Первый препарат из группы ингибиторов тирозинкиназ — иматиниб (иматиниба мезилат, Гливек®) был зарегистрирован и введен в практику гематологов более 10 лет назад и с

тех пор служит основным препаратом терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Преимущество лечения пациентов с ХМЛ в хронической фазе иматинибом в дозе 400 мг/сут по сравнению с самой современной на тот момент схемой терапии интерфероном- α ста-

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

² Novartis Pharma, Moscow

³ Barnaul City Hospital № 8, Barnaul

⁴ Penza Regional Oncology Hospital, Penza

⁵ Volgograd Regional Oncology Hospital, Volgograd

⁶ Orenburg Regional Hospital, Orenburg

⁷ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

⁸ Pavlov's St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

⁹ Krasnodar Regional Oncology Hospital, Krasnodar

¹⁰ Nizhny Novgorod Regional Hospital, Nizhny Novgorod

¹¹ Irkutsk Regional Hospital, Irkutsk

¹² Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan

¹³ Hematology Research Center of RAMS, Moscow

Контакты: kutsev@mail.ru

Принято в печать: 12 марта 2010 г.

¹ Ростовский государственный медицинский университет

² «Новartis Фарма», Москва

³ Городская больница № 8, Барнаул

⁴ Областной онкологический диспансер, Пенза

⁵ Областной онкологический диспансер, Волгоград

⁶ Оренбургская областная больница

⁷ Новосибирский государственный медицинский университет

⁸ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

⁹ Краевой онкологический диспансер, Краснодар

¹⁰ Нижегородская областная больница, Нижний Новгород

¹¹ Иркутская областная больница

¹² Астраханская государственная медицинская академия

¹³ Гематологический научный центр РАМН, Москва

ло особенно очевидным после публикации в 2003 г. промежуточных результатов клинического исследования IRIS [1]. В этой работе было показано, что после 19 мес. наблюдения у 95 % пациентов, рандомизированных для получения терапии иматинибом, достигнут полный гематологический ответ и у 74 % — полный цитогенетический ответ. Данные 7-летнего наблюдения за пациентами, получавшими лечение иматинибом в качестве терапии первой линии, подтвердили эти впечатляющие результаты [2]. К 7 годам монотерапии иматинибом общая выживаемость пациентов с ХМЛ составила 86 %, что значительно выше таковой у пациентов, получавших интерферон- α или интерферон в сочетании с цитарабином [3, 4]. В работе S.G. O'Brien и соавт. [2] также было показано, что у пациентов, ответивших на терапию иматинибом в течение первых 3 лет лечения, исключительно низкая вероятность рецидива, прогрессии заболевания и появления побочных эффектов.

Тем не менее к 7 годам наблюдения в исследовании IRIS оказалось очевидным, что из всей группы пациентов, рандомизированных для лечения иматинибом, только 57 % сохраняли полный цитогенетический ответ на терапию, проводимую в соответствии с первоначальным протоколом [2]. В недавно опубликованных de Lavallade и соавт. результатах небольшого одноцентрового исследования также показано, что среди пациентов, леченных иматинибом в течение 5 лет после установления диагноза ХМЛ, полный цитогенетический ответ получили и сохраняли 63 % [5].

Таким образом, клиническая резистентность к терапии иматинибом развивается у меньшинства пациентов с ХМЛ, однако в достаточно высоком проценте случаев. Исследователи довольно быстро выявили ряд механизмов, приводящих к «неудаче» терапии иматинибом или к рецидиву ХМЛ.

Механизмы резистентности, связанные с BCR-ABL-тирозинкиназой

Наиболее изученными являются так называемые BCR-ABL-связанные механизмы развития первичной и вторичной резистентности к терапии иматинибом. К ним относится дупликация или амплификация гена *BCR-ABL*, выявляемые цитогенетически в виде дупликации Ph-хромосомы или молекулярно-цитогенетически (FISH-анализ) в виде амплификации гена *BCR-ABL* [6] и его мутации [6–8].

Амплификация гена BCR-ABL как один из клинически значимых механизмов резистентности к иматинибу у пациентов с ХМЛ является общепризнанной. Однако работы по исследованию амплификации гена *BCR-ABL* в основном были проведены на клеточных культурах, а ее описания *in vivo* у пациентов с ХМЛ единичны. М.Е. Gorre и соавт. методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) показали геномную амплификацию гена *BCR-ABL* у 3 из 9 пациентов с резистентной к иматинибу формой ХМЛ [6]. По данным A. Hochhaus [9], множественные копии гена *BCR-ABL* методом FISH обнаружены у 2 из 7 обследованных больных ХМЛ с первичной резистентностью и не обнаружены ни у одного из 25 пациентов с ХМЛ во время рецидива. В нашем недавнем исследовании [10], выполненном на довольно обширной когорте рефрактерных к иматинибу пациентов с ХМЛ ($n = 100$), амплификация гена *BCR-ABL* выявлена в 18 % случаев. Оценивая влияние амплификации гена *BCR-ABL* на достижение цитогенетического ответа при терапии иматинибом, мы показали, что у некоторых рефрактерных пациентов с дополнительными копиями гена *BCR-ABL* сохранялась возможность достижения полного цитогенетического ответа. Однако в нашем исследовании у пациентов с амплификацией гена *BCR-ABL* вероятность достижения полного цитогенетического ответа после 36 мес. терапии

иматинибом не превышала 20 %, тогда как у пациентов без такой амплификации она достигала 70 % ($p = 0,00034$).

Мутации киназного домена гена BCR-ABL. Хотя к настоящему времени описано много точечных мутаций киназного домена гена *BCR-ABL* и их количество продолжает увеличиваться, клиническое значение каждой из них в индивидуальном прогнозе эффективности терапии иматинибом и другими ингибиторами тирозинкиназ может различаться. S. Branford и соавт. [11] и, особенно, F. Nicolini и соавт. [12] показали снижение выживаемости без прогрессии и общей выживаемости только у тех пациентов с ХМЛ, которые имели мутацию T315I или различные мутации в участке гена *BCR-ABL*, кодирующего Р-петлю киназного домена ABL-тирозинкиназы. Использование теста *in vitro* для определения IC₅₀ (50% inhibitor concentration — концентрация препарата, при которой происходит подавление роста 50 % исследуемых клеток) позволило охарактеризовать чувствительность различных мутантных форм ABL-тирозинкиназы к иматинибу и другим ингибиторам тирозинкиназ. Так, например, такие мутации, как Q252H, V299L, M351T, L384M, в тестах *in vitro* приводят лишь к незначительному снижению чувствительности ABL-тирозинкиназы к иматинибу [13] и, вероятно, играют роль в развитии клинической резистентности только в сочетании с другими механизмами. Напротив, мутации G250E, E255K/V, T315I и другие могут приводить к высокому уровню резистентности к иматинибу. Различия в чувствительности ABL-тирозинкиназы к различным ингибиторам тирозинкиназ (иматинибу, дазатинибу, нилотинибу, босутинибу) в зависимости от вида мутации гена *BCR-ABL* могут использоваться для выбора второй линии терапии у пациентов с резистентным к иматинибу ХМЛ. В данной статье мы не будем подробно рассматривать клиническое значение исследования мутационного статуса больных ХМЛ, поскольку этой теме была посвящена одна из недавних наших обзорных статей, опубликованных в данном журнале в 2008 г. [14].

Механизмы резистентности, не связанные с BCR-ABL-тирозинкиназой

Не связанные с BCR-ABL-тирозинкиназой механизмы включают появление дополнительных хромосомных aberrаций, которые выявляются с помощью цитогенетического мониторинга, активацию альтернативных сигнальных путей, а также группу механизмов формирования резистентности, для которой характерны изменения фармакокинетики ингибиторов тирозинкиназ: повышенная экспрессия белка множественной лекарственной резистентности гликопротеида-Р и других белков-транспортёров, избыточное связывание иматиниба с сывороточным $\alpha 1$ -кислым гликопротеидом, избыточная метаболизация лекарственного препарата ферментами цитохрома P450.

Клональная цитогенетическая эволюция. Одним из основных BCR-ABL-несвязанных механизмов резистентности и одновременно прогрессии ХМЛ является клональная цитогенетическая эволюция — появление дополнительных хромосомных aberrаций в Ph-позитивных лейкозных клетках. Клональная эволюция в полном объеме может быть выявлена только при исследовании костного мозга стандартным цитогенетическим методом, позволяющим оценить весь хромосомный набор опухолевой клетки.

По мнению S. Marktel и соавт. [15], М.Е. O'Dwyer и соавт. [16], Е.В. Домрачевой и соавт. [17], И.С. Мартынкевич и соавт. [18], пациенты в хронической фазе ХМЛ, имеющие дополнительные хромосомные aberrации в Ph-позитивных клетках, характеризуются худшим прогнозом по сравнению с пациентами, не имеющими признаков клональной эво-

люции. J. E. Cortes и соавт. [19] подчеркивают, что признак клональной эволюции служит независимым неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости пациентов с ХМЛ как в хронической фазе, так и в фазе акселерации. В одном из наших исследований также было показано, что появление дополнительных хромосомных aberrаций обладало неблагоприятным прогностическим влиянием на исход терапии ХМЛ иматинибом, поскольку эти аномалии статистически достоверно связаны со снижением вероятности достижения большого и полного цитогенетических ответов почти в 3 раза и уменьшением 5-летней общей выживаемости по Каплану—Мейеру до 74 % по сравнению с 97 % [20].

Значительно менее охарактеризованы другие механизмы резистентности к иматинибу, не связанные с BCR-ABL-тирозинкиназой.

Активация альтернативных сигнальных путей. Появление слитного гена *BCR-ABL*, приводящее к трансформации гемопоэтических клеток при ХМЛ, вызывает изменение ряда сигнальных путей, регулирующих, в частности, клеточную пролиферацию и апоптоз. BCR-ABL-тирозинкиназа способна активировать Ras/Raf/Mek-киназные пути через Grb-2-опосредованное связывание с Y177-мотивом в гене *BCR* или через киназы Shc и Crkl. BCR-ABL-независимая активация киназ Ras, Raf или Mek может привести к нечувствительности клеток к иматинибу [21]. Эта же ситуация может вызвать резистентность в случае активации киназ семейства Src. Однако известные к настоящему времени данные не имеют практического применения, поскольку получены только в культуре клеток.

Повышенная экспрессия белка Pgp. Р-гликопротеид (Pgp) является насосом клеточной мембраны, обеспечивающим выведение из клетки лекарственных препаратов, в частности иматиниба. Высокая активность Pgp теоретически может снижать внутриклеточную концентрацию иматиниба, уменьшая его терапевтический эффект. Активность Pgp коррелирует с генотипом гена *MDR1*, кодирующем этот белок. Более того, различные полиморфизмы гена *MDR1* могут коррелировать с достижением молекулярного ответа при терапии иматинибом у пациентов с ХМЛ. Однако данные о роли белка множественной лекарственной резистентности (Pgp), кодируемого геном множественной лекарственной резистентности *MDR1*, противоречивы.

Наиболее часто при исследованиях роли Pgp в приобретенной резистентности к иматинибу использовался метод *in vitro* на перевиваемой BCR-ABL-позитивной иматиниб-чувствительной клеточной линии K562, полученной от пациента с ХМЛ. F. X. Mahon и соавт. [22], исследуя иматиниб-чувствительную клеточную линию K562 и полученную в лаборатории иматиниб-резистентную линию K562г, по данным цитофлюориметрического анализа не обнаружили в клетках иматиниб-резистентной линии K562г гиперэкспрессии Pgp и MRP1.

Р.Т.Феггао и соавт. [23] также провели исследование на чувствительной к иматинибу клеточной линии K562, однако для выяснения роли Pgp в развитии резистентности к иматинибу для сравнения использовалась клеточная линия K562(Pgp+) с высокой экспрессией Р-гликопротеида. Иммунофлюоресцентный метод показал отсутствие или слабую экспрессию Pgp в клетках матричной культуры K562 и высокий уровень экспрессии в модифицированной клеточной линии K562(Pgp+). Но более интересны данные авторов о том, что даже в клеточной культуре K562 с высокой экспрессией Pgp его роль в инактивации иматиниба невелика. Так, клеточная линия K562(Pgp+) была резистентна к контрольному препарату даунорубицину и не была резистентна к иматинибу. Авторы делают вывод о том, что иматиниб не является субстратом

для Pgp-опосредованного выброса из клетки и, следовательно, Pgp не участвует в развитии резистентности к иматинибу.

Напротив, Т. Illmer и соавт. [24] в клеточной линии K562 с постепенно увеличивающейся экспрессией Pgp методом высокоэффективной жидкостной хроматографии обнаружили внутриклеточное снижение концентрации иматиниба и потерю его эффективности. Механизм Pgp-зависимого снижения уровня иматиниба состоит в удержании BCR-ABL-тирозинкиназного паттерна фосфорилирования белка Crkl, что приводит к утрате влияния иматиниба на клеточную пролиферацию и апоптоз. Более того, авторы впервые показали, что направленное снижение активности белков Pgp с помощью циклоспорина А восстанавливало цитотоксичность иматиниба. Таким образом, по данным Т. Illmer и соавт. [24], гиперэкспрессия белка, кодируемого геном *MDR1*, является одним из клинически важных механизмов развития резистентности к иматинибу.

Интересно, что если в клетках линии K562г F. X. Mahon и соавт. [22] не обнаружили увеличение экспрессии Pgp, то в клетках линии LAMA84г ими выявлена повышенная экспрессия Pgp цитофлюориметрическим методом. Более того, авторами показано, что воздействие на культуру клеток верапамилом, блокирующим Pgp, восстанавливает чувствительность клеток к действию более высоких концентраций иматиниба. В более поздней работе F. X. Mahon и соавт. [25] подтвердили Pgp-зависимое ингибирование эффекта иматиниба на BCR-ABL-экспрессирующие клеточные линии, показав повышенную экспрессию гена *MDR1* в этих клетках.

Клинические данные о роли гиперэкспрессии Pgp в развитии резистентности менее оптимистичны. Только в работе S. Dulucq и соавт. [26], исследовавших полиморфизм гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1*, кодирующего белок Pgp, показана различная вероятность достижения большого молекулярного ответа у пациентов с тремя видами однонуклеотидных замен, вероятно изменяющих активность белка Pgp. В то же время L. C. Crossmann и соавт. [27] не смогли обнаружить статистически значимых различий уровня экспрессии Pgp в клетках костного мозга у пациентов, достигших полного цитогенетического ответа и достигших менее чем минимального цитогенетического ответа после 10 мес. терапии иматинибом. Т. Lange и соавт. [28] также сообщали о том, что клинический ответ на терапию иматинибом у больных ХМЛ с миелоидным бластным кризом не зависел от уровня экспрессии белка Pgp. По мнению этих авторов, уровень экспрессии Pgp сам по себе не может быть клиническим маркером резистентности к иматинибу при исследовании популяции больных ХМЛ.

Сниженная экспрессия белка hOCT1. В последние годы активно обсуждается роль транспортных белков клеточной мембраны, обеспечивающих поступление лекарственных препаратов из межклеточного пространства в цитоплазму клеток, в развитии фармакокинетической резистентности к терапии иматинибом, например органического катионного транспортного белка hOCT1, доставляющего иматиниб внутрь клетки. J. Thomas и соавт. [29] в культуре клеток показали, что уровень экспрессии белка hOCT1 коррелировал с уровнем опосредованного этим белком поступления иматиниба внутрь клетки. D. L. White и соавт. [30] обнаружили различную чувствительность к иматинибу у культивируемых клеток крови, полученных от 25 нелеченых пациентов с ХМЛ, в зависимости от уровня экспрессии белка hOCT1. Ограниченность клинического значения этих данных обусловлена слишком маленькой выборкой пациентов и отсутствием каких-либо корреляций с клиническими данными.

Более интересны наблюдения L. C. Crossmann и соавт. [27], выявивших, что высокий уровень экспрессии белка

hOCT1 в клетках костного мозга коррелировал с достижением полного цитогенетического ответа у пациентов, получавших терапию иматинибом более 10 мес. Напротив, у пациентов с низким уровнем экспрессии этого транспортного белка достигался менее чем минимальный цитогенетический ответ. Однако в этой работе также была обследована небольшая группа пациентов и не анализировались возможные другие механизмы развития резистентности к иматинибу.

В недавно опубликованном исследовании L. Wang и соавт. [31] в более представительной группе пациентов с ХМЛ ($n = 70$) показаны статистически достоверные различия в достижении полного цитогенетического ответа после 6 мес. терапии, а также в выживаемости без прогрессии и общей выживаемости у больных ХМЛ в зависимости от уровня экспрессии hOCT1.

Связывание иматиниба с α 1-кислым гликопротеидом.

Повышенное связывание иматиниба с транспортным белком плазмы крови α 1-кислым гликопротеидом может снижать терапевтически эффективную концентрацию иматиниба в плазме крови, что служит одной из причин резистентности к проводимой терапии. Об этом свидетельствуют данные, полученные С. Gambacorti-Passerini и соавт. [32] в экспериментах на мышцах с привитой BCR-ABL-позитивной клеточной линией и леченных иматинибом. В этих опытах показано связывание иматиниба с α 1-кислым гликопротеидом, снижающее способность иматиниба подавлять активность ABL-тирозинкиназы. Повышенная концентрация этого белка в плазме крови приводит к прогрессии заболевания у экспериментальных животных на фоне продолжающейся терапии иматинибом.

Также было показано, что повышенная концентрация α 1-кислого гликопротеида вызывала увеличение концентрации связанного иматиниба в плазме крови, а также уменьшение концентрации свободного иматиниба и внутриклеточной концентрации этого препарата у пациентов с ХМЛ [33], что, вероятно, может снижать эффективность терапии иматинибом. Однако прямых сравнений влияния концентрации α 1-кислого гликопротеида на вероятность достижения цитогенетического или молекулярного ответа при терапии иматинибом в данном исследовании не проводилось.

Таким образом, хотя недавние исследования показали заметное влияние концентрации α 1-кислого гликопротеида в плазме на общую концентрацию иматиниба в плазме и внутри клеток, клиническое значение этих данных пока не изучено [34].

Снижение концентрации иматиниба в плазме

По данным различных авторов, концентрация иматиниба в плазме крови является достаточно вариабельным показателем [35, 36], имеющим многофакторную основу. Вне зависимости от механизмов изменения концентрации иматиниба в плазме крови в настоящее время имеются сведения о том, что низкая его концентрация в плазме крови может служить причиной субоптимального ответа или отсутствия ответа на терапию, а минимально необходимой для достижения ответа при терапии иматинибом признана концентрация не менее 1000 нг/мл [36–38].

Причиной снижения концентрации иматиниба в плазме может быть генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Эксперименты *in vitro* показали, что наибольшее значение для метаболизма иматиниба имеет активность ферментной системы цитохрома P450 — изоферментов CYP3A4 и CYP3A5 [35, 39]. Между тем существует значительная вариабельность активности этих ферментов у разных лиц [40], обуславливающая наблюдаемые различия в концентрации иматиниба.

Одной из объективных причин снижения концентрации иматиниба в плазме крови являются межлекарственные взаимодействия. Прием препаратов, относящихся к индукторам ферментов CYP3A4/5 цитохрома P450, одновременно с иматинибом, очевидно, вызовет снижение концентрации последнего, поскольку высокая активность этих ферментов приведет к быстрой метаболизации иматиниба [35]. Конечно, речь может идти только о терапии хронических сопутствующих заболеваний в течение длительного периода времени, например терапии туберкулеза рифампицином [41].

Также следует отметить, что измерение концентрации иматиниба в плазме является, пожалуй, единственным объективным подходом к изучению причин побочных эффектов, возникающих у небольшого количества пациентов с ХМЛ, которые получают лечение иматинибом [42].

Более подробно клиническое значение фармакокинетического мониторинга для оптимизации терапии иматинибом у пациентов с ХМЛ описано в обзоре С.И. Куцева и О.С. Оксенюк [43], опубликованном в журнале «Клиническая онкогематология» в 2009 г.

Приверженность (комплаентность) больных ХМЛ к терапии иматинибом

История масштабного клинического применения иматиниба у больных ХМЛ насчитывает уже 10 лет. Однако проблема приверженности пациентов к проводимому лечению особенно остро осознана гематологами только в последние годы. Действительно, оценка эффективности препарата, особенно в рутинной практике, а не в рамках контролируемого клинического исследования, невозможна без учета приверженности пациентов к назначенному лечению. Впервые субоптимальная комплаентность пациентов с ХМЛ и гастроинтестинальными стромальными опухолями в отношении терапии иматинибом была выявлена в работе J. Tsang и соавт. [44]. В ней проанализирована динамика изменения приверженности у 4043 пациентов с ХМЛ и гастроинтестинальными стромальными опухолями в течение 24 мес. терапии иматинибом. Общая комплаентность, определяемая как отношение принятой дозы к дозе, назначенной врачом, составила 75 %. Только 50 % пациентов имели 100%-й показатель.

В работе M. StCharles [45] приверженность больных ХМЛ к терапии иматинибом оценивалась в группе из 340 пациентов как процентное отношение количества дней, в которые пациент принимал препарат, к количеству дней наблюдения. Авторы также выявили субоптимальную комплаентность, поскольку только 64 % пациентов были признаны приверженными к терапии иматинибом.

Снижение приверженности больных к терапии приводит к снижению концентрации препарата по сравнению с терапевтически необходимой и, как следствие, снижению эффективности терапии. В нашем исследовании было выявлено, что перерывы терапии иматинибом более 30 дней в течение первого года лечения приводили к снижению в 2 раза вероятности достижения полного цитогенетического ответа после 12 мес. терапии [46].

В последние годы активно обсуждается использование лекарственного терапевтического мониторинга для оценки приверженности пациентов к терапии иматинибом. Однако каких-либо публикаций, кроме описания отдельных случаев, посвященных использованию этого теста в целях оценки комплаентности, нами не обнаружено [42]. При всей очевидности пользы такого исследования оценка приверженности к терапии иматинибом таким образом имеет ряд ограничений. Во-первых, в случае выявления крайне низкой концентрации иматиниба в плазме можно говорить об отсутствии

приема препарата в течение одних или нескольких суток и не более. Во-вторых, забор крови для исследования концентрации иматиниба должен быть «сюрпризом» для пациента, что не вполне корректно с этической точки зрения. Однако это этическое ограничение легко преодолевается, если пациенту при визите к врачу предлагается подписать информированное согласие. Пациент в этом случае сам волен решать: дать ему согласие на оценку его приверженности к терапии или отказаться от подобного исследования.

Таким образом, анализ механизмов резистентности к терапии иматинибом показал, что несомненное клиническое значение имеют исследования BCR-ABL-зависимых путей: амплификация гена *BCR-ABL*, выявляемая FISH-анализом или цитогенетическим методом в виде дупликации Ph-хромосомы, и мутации гена *BCR-ABL*. Из BCR-ABL-независимых механизмов наибольшее значение для практики имеет обнаружение цитогенетической клональной эволюции — появление дополнительных хромосомных aberrаций в Ph-позитивных клетках. Анализ этих механизмов резистентности обозначен как необходимый в рекомендациях по лечению ХМЛ, разработанных European LeukemiaNet (ELN) [47].

Лекарственный мониторинг не входит в систему мониторинга терапии ХМЛ, разработанную ELN. К настоящему времени данные об использовании измерения концентрации иматиниба в рутинной практике терапии ХМЛ крайне малочисленны. Тем не менее определение концентрации иматиниба в плазме крови больных ХМЛ в настоящее время проводится практически во всех гематологических центрах Европы. Целью нашего многоцентрового исследования было ретроспективно изучить эффективность лекарственного мониторинга терапии ХМЛ иматинибом и определить его место в системе мониторинга терапии ХМЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 442 пациента с цитогенетически подтвержденным диагнозом ХМЛ старше 18 лет, получавших терапию иматинибом. Из них 241 пациент — женщины, 201 — мужчины. В хронической фазе ХМЛ было 396 пациентов, в фазе акселерации — 48. Исследования концентрации иматиниба в плазме крови выполнены всем 442 участникам, из них 109 больным исследование проводилось повторно. Всего выполнено 551 исследование. Средний возраст составил 48 лет (18–80 лет), соотношение мужчин и женщин — 201/241, средняя длительность терапии иматинибом — 27 мес. (6–84 мес.). Хроническая фаза ХМЛ диагностирована у 395 пациентов, фаза акселерации — у 48. Дозу иматиниба 300 мг/сут получало 8 пациентов, 400 мг/сут — 337 пациентов, 600 мг/сут — 155 пациентов, 800 мг/сут — 51 пациент.

Исследование концентрации иматиниба в плазме проводили пациентам с ХМЛ по следующим показаниям:

- отсутствие ответа, субоптимальный ответ, потеря ответа на терапию иматинибом;
- подозрение на взаимодействие иматиниба с другими лекарственными средствами;
- непереносимость терапии иматинибом;
- подозрение на несоблюдение пациентом режима приема препарата.

С целью определить C_{trough} иматиниба (остаточной концентрации препарата перед очередным приемом препарата) забор крови проводили через 24 ± 3 ч после последнего приема иматиниба у пациентов, получавших препарат однократно в дозе 300, 400 или 600 мг/сут, либо через 12 ± 3 ч после последнего приема препарата у пациентов, получавших иматиниб по 400 мг 2 раза в сутки (800 мг/сут). Перед забором

образцов крови все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение исследования.

Результаты I, II и III фаз клинического исследования иматиниба, выполненного на больших когортах больных ХМЛ, позволили определить средние значения, медианы, минимальные и максимальные значения C_{trough} иматиниба в плазме крови для пациентов, получавших иматиниб в дозе 400, 600 и 800 мг/сут [35, 48, 49]. Минимальные значения C_{trough} иматиниба, выявленные в этих контролируемых клинических исследованиях, выбраны нами в качестве критерия комплаентности пациентов к терапии иматинибом. Для доз иматиниба 400, 600 и 800 мг/сут минимальные значения C_{trough} иматиниба составили 180, 350 и 1020 нг/мл. В нашем исследовании в случае обнаружения у больных ХМЛ C_{trough} иматиниба менее этих референтных значений пациенты рассматривались как некомплаентные.

Определение концентрации иматиниба в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС/МС) [50]. Для измерения концентрации иматиниба использовали 200 мкл сыворотки крови. Внутренний стандарт d8-STI 571 применяли в концентрации 1300 нг/мл. Для построения калибровочных графиков для каждой анализируемой партии использовали растворы иматиниба в плазме крови с концентрацией 10, 25, 100, 200, 500, 1000, 3000 и 5000 нг/мл. Для валидации метода готовились растворы иматиниба в плазме крови с концентрацией 500, 1000, 3000 нг/мл.

После депротенинизации образцы подвергались высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью хроматографа Agilent 1200 (Agilent Technologies) с колонкой XTerra RP18 100 × 2,1 мм (Waters). Мобильная фаза: ацетонитрил/водный буфер формиата аммония (70/30 об. %). Содержание аммония формиата — 4 ммоль/л, pH 3,2. Объем вводимой пробы для исследования — 5 мкл с последующей электроспреейной ионизацией.

Масс-спектрометрия осуществлялась с помощью детектора Agilent 6140 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies) в режиме MRM 494,2 → 394,2 для иматиниба и 502,5 → 394,1 для внутреннего стандарта при следующих условиях: температура осушающего газа — 300 °C, скорость потока газа — 6 л/мин, небулайзер — 18 psi, напряжение на капилляре — 3200 В, напряжение на фрагментаторе — 125 В, энергия соударения — 30 В для иматиниба и 32 В для внутреннего стандарта, время удерживания (сканирования) — 500 мс для иматиниба и 200 мс для внутреннего стандарта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие ответа, субоптимальный ответ или утрата ответа на терапию иматинибом

В нашем исследовании отсутствие ответа, субоптимальный ответ или потеря ответа при терапии иматинибом у больных ХМЛ были причиной исследования концентрации иматиниба в плазме в 406 случаях. Из этих больных ХМЛ 242 пациента принимали иматиниб в дозе 400 мг/сут, 124 — в дозе 600 мг/сут, 40 — в дозе 800 мг/сут. В группе пациентов, получавших препарат в дозе 400 мг/сут, медиана C_{trough} иматиниба составила 963 нг/мл (0–5140 нг/мл), 600 мг/сут — 1369 нг/мл (2,5–3813 нг/мл), 800 мг/сут — 1845 нг/мл (5–5089 нг/мл) (табл. 1). Полученные значения медианы C_{trough} препарата вполне соответствуют данным I фазы клинических исследований иматиниба [35].

Уровень иматиниба в плазме крови менее 1000 нг/мл у пациентов с ХМЛ является неблагоприятным прогности-

Таблица 1. Результаты определения концентрации иматиниба в плазме у больных ХМЛ с отсутствием ответа, субоптимальным ответом или утратой ответа при терапии иматинибом ($n = 406$)

Показатель	Доза иматиниба, мг/сут		
	400	600	800
Число пациентов, n	242	124	40
Медиана C_{trough} иматиниба, нг/мл (диапазон)	963 (0–5140)	1369 (2,5–3813)	1845 (5–5089)
Референтное значение C_{trough} иматиниба для оценки комплаентности, нг/мл	< 180	< 350	< 1020
Число пациентов с C_{trough} иматиниба меньше референтного значения	8 (3,3 %)	7 (5,6 %)	9 (22,5 %)
Число пациентов с $C_{trough} < 1000$ нг/мл (%)	120 (49,6 %)	32 (25,8 %)	9 (22,5 %)

ческим фактором в достижении цитогенетического и молекулярного ответов на терапию иматинибом, а также предвестником снижения стабильности достигнутого ответа [36–38]. В связи с этим для данной группы пациентов с отсутствием ответа, субоптимальным ответом или потерей достигнутого ответа при терапии иматинибом наиболее важным является выявление больных с C_{trough} иматиниба менее 1000 нг/мл. Среди 242 больных ХМЛ, получавших терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут, выявлено 120 (49,6 %) пациентов с концентрацией иматиниба менее 1000 нг/мл, среди 124 больных, получающих препарат в дозе 600 мг/сут, — 32 (25,8 %), 800 мг/сут — 9 (22,5 %). Таким образом, в самой многочисленной из исследованных нами группе больных ХМЛ с отсутствием ответа, субоптимальным ответом или потерей достигнутого ответа на терапию иматинибом низкая концентрация иматиниба обнаружена у 161 (39,7 %) пациента, что предполагает необходимость повышения дозы иматиниба по крайней мере у больных, получающих терапию этим препаратом в дозе 400 мг/сут.

Однако в эту группу пациентов со сниженной C_{trough} иматиниба, получавших лечение иматинибом в дозе 400 и 600 мг/сут, включены также больные, не соблюдавшие режим, а в группе получавших 800 мг/сут препарата такие больные как раз соответствовали критерию сниженной концентрации иматиниба в плазме менее 1000 нг/мл. В группах больных ХМЛ, получавших терапию иматинибом в дозе 400, 600 и 800 мг/сут, были выявлены пациенты с C_{trough} иматиниба меньше минимальных референтных значений, что рассматривалось нами как некомплаентность пациентов. В данных случаях естественно речь не идет о повышении дозы иматиниба.

В группе больных ХМЛ, получавших терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут, у 8 (3,3 %) из 242 пациентов C_{trough} иматиниба была менее 180 нг/мл. Более того, концентрация иматиниба в плазме у них не превышала 62,5 нг/мл (0, 2, 4, 5, 6, 10, 47 и 62,5 нг/мл), что свидетельствовало об отсутствии приема препарата по крайней мере в течение нескольких дней. При таких значениях C_{trough} иматиниба невозможно предположить какую-либо другую причину такого уменьшения уровня иматиниба в плазме крови кроме снижения приверженности пациента к проводимому лечению.

В группе пациентов с ХМЛ, получавших терапию иматинибом в дозе 600 мг/сут, также выявлено 7 (5,6 %) пациентов с C_{trough} иматиниба менее 350 нг/мл. Концентрация иматиниба в плазме крови этих больных соответствовала 2,5; 10, 76, 125, 178, 202 и 339 нг/мл. Для 4 пациентов с концентрацией иматиниба в плазме менее 125 нг/мл снижение дозы иматиниба очевидно. Может быть, для 3 больных с концентрацией иматиниба в плазме 178, 202 и 339 нг/мл соответственно можно предположить влияние межлекарственных взаимодействий. Однако у этих пациентов в анамнезе нет указаний на совместный с иматинибом прием лекарственных препаратов — индукторов ферментов CYP3A4/5. Далее, используемый нами метод ВЭЖХ/МС/МС определения концентрации иматиниба является самым точным в настоящее время, но допустимая погрешность метода может составлять 20 %. В таком слу-

чае можно предположить, что у пациента с C_{trough} иматиниба 339 нг/мл реальная концентрация препарата выше определенной нами и превышает референтное значение 350 нг/мл. Однако в таком случае пациент с концентрацией 386 нг/мл, который не вошел в группу пациентов, не соблюдавших режим, может быть отнесен к ней, поскольку погрешность может быть как в сторону повышения концентрации, так и в сторону ее понижения. Хотя в индивидуальной оценке приверженности конкретного больного к терапии иматинибом данный случай затруднителен для интерпретации, процентное отношение больных, не соблюдающих режим, можно считать точным.

Среди 40 больных ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 800 мг/сут (по 400 мг 2 раза в сутки), C_{trough} иматиниба менее 1020 нг/мл выявлена в 9 (22,5 %) случаях. У этих больных определены следующие значения концентрации иматиниба в плазме: 5, 69, 158, 215, 420, 558, 815, 988 и 997 нг/мл. С учетом нашего опыта и данных литературы можно считать, что пациенты с концентрацией иматиниба 5 и 69 нг/мл не принимали препарат в течение нескольких дней, а пациенты с концентрацией 158, 215, 420 и 558 нг/мл, очевидно, уменьшили его дозу. Значительно сложнее оценить приверженность пациентов с концентрацией иматиниба 815, 988 и 997 нг/мл, учитывая возможность межлекарственных взаимодействий, индивидуальный высокий уровень активности ферментов CYP3A4/5, а также погрешность метода. Однако в анамнезе этих больных также не выявлен прием препаратов, индуцирующих активность ферментов метаболизма иматиниба. В принципе такие значения C_{trough} иматиниба при дозе 800 мг/сут крайне редки, а погрешность метода при концентрации иматиниба около 1000 нг/мл уменьшается до 5–10 %, по данным двух раундов валидации метода определения концентрации иматиниба в нашей лаборатории ВЭЖХ/МС/МС. Таким образом, у этих больных наиболее вероятно нарушение режима приема препарата. Следует сказать, что ряд больных, получавших терапию иматинибом в дозе 800 мг/сут, с концентрацией иматиниба в плазме крови 1027, 1114 и 1215 нг/мл не вошли в группу пациентов, не соблюдавших режим. Однако, учитывая допустимую погрешность метода, они могут также оказаться некомплаентными.

Важно отметить, что, по нашим данным, количество больных ХМЛ со сниженной приверженностью к терапии иматинибом увеличивается с повышением дозы иматиниба: если среди больных ХМЛ, получающих терапию в дозе 400 мг/сут, количество пациентов со значениями C_{trough} иматиниба меньше референтных составляет 3,3 %, то среди принимающих 600 мг/сут препарата оно составляет уже 5,6 %, а при приеме 800 мг/сут — достигает 22,5 % (рис. 1). Повышение дозы иматиниба может сопровождаться развитием нежелательных побочных эффектов, что, естественно, приводит к снижению комплаентности у больных ХМЛ.

В этой же группе больных ХМЛ у 6 пациентов, получавших терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут, обнаружена C_{trough} иматиниба выше 3000 нг/мл (3127, 3640, 3827, 4488, 4874 и 5140 нг/мл). Максимально допустимые концентрации иматиниба в плазме не определены, тем не ме-

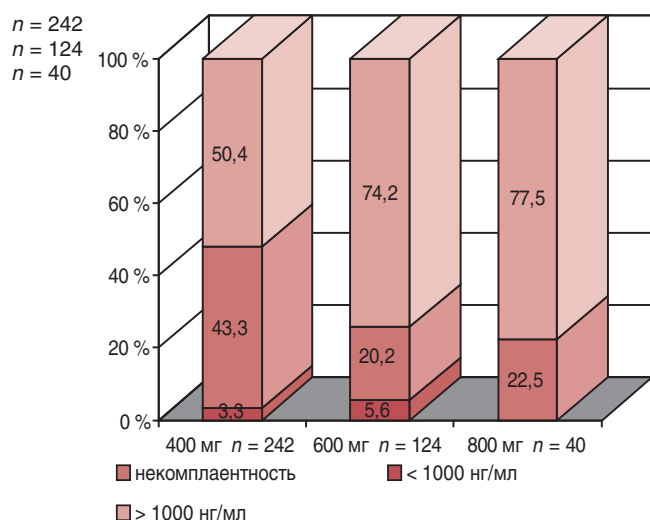


Рис. 1. Структура значений концентрации иматиниба в плазме у больных ХМЛ с отсутствием ответа, субоптимальным ответом или утратой ответа на терапию иматинибом ($n = 406$)

нее такие ее высокие значения предполагают появление побочных эффектов. Однако какие-либо проявления токсичности препарата у этих больных обнаружены не были. К тому же такие высокие значения остаточной концентрации C_{trough} препарата не отмечены ни в одном клиническом исследовании иматиниба. Данные исследования фармакокинетики иматиниба указывают, скорее, на то, что у этих пациентов выявлена максимальная концентрация препарата в плазме, которая достигается у пациентов, получающих его в дозе 400–800 мг/сут, в среднем через 4 ч после последнего приема препарата. Наиболее вероятно, что в этих случаях пациентом неправильно указано время последнего приема препарата, что, кстати, также может рассматриваться как снижение комплаентности пациента, но с обратным знаком.

В любом случае высокий уровень иматиниба у пациентов с резистентным к терапии иматинибом ХМЛ и не имеющих проявлений токсичности III или IV степени не является основанием для каких-либо терапевтических решений. Резистентность может быть обусловлена различными механизмами, включающими как BCR-ABL-зависимые (мутации, амплификация гена *BCR-ABL*), так и BCR-ABL-независимые (клональная цитогенетическая эволюция, активация альтернативных сигнальных путей) механизмы. Следовательно, при ХМЛ, резистентном к терапии иматинибом, при котором у пациента наблюдается нормальная и повышенная концентрация препарата в плазме, резистентность обусловлена факторами, лежащими вне плоскости фармакокинетики препарата. В таких случаях снижение дозы иматиниба недопустимо, поскольку может привести к полной утрате контроля над заболеванием.

Таким образом, повышение дозы иматиниба сопровождается не только снижением приверженности больных к проводимому лечению, но и увеличением количества пациентов с адекватной терапевтической концентрацией иматиниба в плазме (см. рис. 1), что соответствует данным сравнительных клинических исследований эффективности иматиниба в дозе 400 и 800 мг/сут [51, 52].

тиниба в плазме (см. рис. 1), что соответствует данным сравнительных клинических исследований эффективности иматиниба в дозе 400 и 800 мг/сут [51, 52].

Подозрение на нарушение режима приема иматиниба

В группе больных ХМЛ, направленных на исследование концентрации иматиниба с подозрением на нарушение режима приема препарата ($n = 66$), медианы значений C_{trough} препарата среди получавших 400 ($n = 46$) и 600 мг/сут ($n = 14$) также соответствовали данным I фазы клинических испытаний иматиниба — 861 (0–3394 нг/мл) и 1287 нг/мл (400–3813 нг/мл) соответственно (табл. 2). У пациентов, принимавших препарат в дозе 800 мг/сут, медиана C_{trough} иматиниба составила 1287 нг/мл (215–3813 нг/мл), что значительно ниже известных данных. Возможно, такое низкое значение медианы C_{trough} иматиниба обусловлено малочисленностью группы ($n = 6$).

В группе больных ХМЛ, получавших терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут, у 4 (8,5 %) из 46 пациентов C_{trough} иматиниба выявлена на уровне менее 180 нг/мл. Концентрация иматиниба в плазме у этих больных была 0, 2,5; 5 и 177 нг/мл. Если некомплаентность пациента с концентрацией 177 нг/мл может рассматриваться как спорная, то у других 3 пациентов нарушение режима приема препарата очевидно.

В группе больных ХМЛ, получавших терапию иматинибом в дозе 600 мг/сут ($n = 14$), не обнаружена C_{trough} иматиниба менее 350 нг/мл, а среди леченных в дозе 800 мг/сут у 2 (33 %) из 6 пациентов остаточная концентрация иматиниба была меньше референтного значения 1020 нг/мл. У этих больных концентрация составила 225 и 997 нг/мл. Также и в случае с концентрацией 225 нг/мл очевидно, что пациент без согласования с лечащим врачом снизил дозу препарата. У больного с концентрацией 997 нг/мл некомплаентность спорная, т. к. это значение C_{trough} иматиниба близко к минимальному референтному.

Среди больных ХМЛ с подозрением на нарушение режима приема иматиниба выявлено 32 (48,5 %) пациента с остаточной концентрацией иматиниба менее 1000 нг/мл. Среди них было 6 больных, очевидно, со сниженной приверженностью к проводимому лечению. Однако 22 больных, получающих терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут, и 4 — в дозе 600 мг/сут нуждаются в коррекции дозы препарата. В связи с клинической важностью выявления больных с C_{trough} иматиниба менее 1000 нг/мл нами также анализировались подобные случаи среди пациентов с подозрением на некомплаентность.

Таким образом, в группе больных ХМЛ с подозрением на нарушение режима приема иматиниба выявлено всего лишь 6 (9 %) пациентов, не соблюдавших режим, что вполне сопоставимо с количеством некомплаентных больных в группе с отсутствием ответа, субоптимальным ответом и утратой ответа на терапию иматинибом. Также следует отметить высокий процент пациентов с остаточной концентрацией иматиниба в плазме менее 1000 нг/мл в этой группе больных ХМЛ, нуждающихся в коррекции дозы препарата.

Таблица 2. Результаты определения концентрации иматиниба в плазме у больных ХМЛ с подозрением на нарушение режима приема иматиниба ($n = 66$)

Показатель	Доза иматиниба, мг/сут		
	400	600	800
Число пациентов, n	46	14	6
Медиана C_{trough} иматиниба, нг/мл (диапазон)	861 (0–3394)	1287 (400–3813)	1287 (215–3813)
Референтное значение C_{trough} иматиниба для оценки комплаентности, нг/мл	< 180	< 350	< 1020
Число пациентов с C_{trough} иматиниба меньше референтного значения	4 (8,5 %)	0 (0 %)	2 (33 %)
Число пациентов с C_{trough} < 1000 нг/мл	26 (56,5 %)	4 (28,6 %)	2 (33 %)

Межлекарственные взаимодействия

Взаимодействие иматиниба с другими лекарственными препаратами, являющимися индукторами ферментов CYP3A4/5 цитохрома P450, очевидно, может снижать концентрацию иматиниба в плазме. Учитывая, что медиана возраста пациентов с ХМЛ, включенных в исследование, составляет 48 лет, можно предположить у них различные сопутствующие хронические заболевания и соответствующую сопроводительную терапию. Тем не менее межлекарственные взаимодействия были предположены только в 13 случаях терапии ХМЛ иматинибом. Из них 10 пациентов получали лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут, и медиана C_{trough} иматиниба в этой группе составила 1198 нг/мл (177–1776 нг/мл). В этой группе больных остаточная концентрация иматиниба менее минимального референтного значения 180 нг/мл обнаружена у двух пациентов с концентрацией 177 и 178 нг/мл соответственно. Мы рассматриваем этих больных как лиц со сниженной приверженностью к проводимому лечению, поскольку ни в одной публикации такие низкие значения C_{trough} иматиниба как результат межлекарственных взаимодействий не описаны. Тем не менее с учетом указаний на терапию индукторами C_{trough} иматиниба некомплаентность этих пациентов может быть подвергнута сомнению. Такого рода проблемы решаются уже в беседе лечащего врача с пациентом. В этих случаях можно также рекомендовать повторные исследования концентрации иматиниба.

Непереносимость иматиниба

Исследование остаточной концентрации иматиниба было выполнено у 66 больных ХМЛ с признаками гематологической и негематологической токсичности препарата. Из них 8 пациентов получали терапию иматинибом в дозе 300 мг/сут с медианой C_{trough} иматиниба 699 нг/мл (274–1550 нг/мл), 39 — в дозе 400 мг/сут с медианой C_{trough} на уровне 967 нг/мл (269–3827 нг/мл), 15 — 600 мг/сут с медианой C_{trough} 1223 нг/мл (544–3460 нг/мл), 4 больных находились на лечении иматинибом в дозе 800 мг/сут с медианой C_{trough} иматиниба 921 нг/мл (381–2470 нг/мл) (табл. 3). В результате проведенного исследования выявлено, что медиана остаточной концентрации иматиниба в этой группе больных соответствовала даным I фазы клинических исследований иматиниба и значениям медианы C_{trough} иматиниба в других группах пациентов. Исключением является медиана остаточной концентрации препарата у пациентов, получавших его в дозе 800 мг/сут, — она слишком низкая. Конечно, мы ожидали в этой группе больных более высокие значения C_{trough} , поскольку у пациентов с непереносимостью иматиниба предполагалась более высокая концентрация препарата, чем у других пациентов. Более того, только у 2 (3 %) из 66 больных обнаружена остаточная концентрация более 3000 нг/мл, которая предполагает возможность развития побочных эффектов терапии иматинибом.

Тем не менее необходимо с большой осторожностью расценивать высокую концентрацию иматиниба в плазме как причину появления побочных эффектов при терапии иматинибом. Среди 351 пациента R. A. Larson и соавт. [36] выявили 6 человек с концентрацией более 3000 нг/мл через

24 ч после последнего приема препарата. Ни у одного из них побочные эффекты III и IV степени не отмечались.

С другой стороны, в нашей группе больных ХМЛ выявлено 32 пациента с остаточной концентрацией иматиниба менее 1000 нг/мл, что составило 48,5 %. Таким образом, в группе больных ХМЛ с проявлениями непереносимости иматиниба высокий уровень его остаточной концентрации в плазме наблюдался в единичных случаях, а терапевтически неэффективная низкая концентрация обнаружена почти у 50 % больных.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по нашему мнению, проведение лекарственного терапевтического мониторинга целесообразно у всех больных ХМЛ, получающих терапию иматинибом и не достигших ответа, достигших субоптимального ответа или утративших ответ на проводимое лечение. Получив результат исследования, врач прежде всего должен оценить приверженность пациента к проводимому лечению. Измерение концентрации иматиниба в плазме, пожалуй, может быть единственным объективным критерием некомплаентности пациента. Этот тест, конечно, имеет и свои ограничения. В частности, в случае выявления низких концентраций иматиниба в плазме достоверно можно говорить о нарушении режима приема препарата в течение лишь одного или нескольких дней. В то же время, получив результат исследования концентрации иматиниба в плазме, пациент обычно в беседе с врачом может уже более подробно рассказать и о длительности перерыва терапии или о несогласованном с врачом снижении дозы препарата. Проблема приверженности больного к лечению представляется нам сложной, многоплановой, включающей как психологические, так и медицинские проблемы. В этой связи целесообразно подключение к работе с пациентом медицинских психологов.

В случае подтверждения приверженности к проводимой терапии у пациентов с низкой концентрацией иматиниба должны быть проанализированы препараты сопутствующей терапии с целью выявить возможные межлекарственные взаимодействия. Вполне вероятно, что больные могут одновременно с иматинибом принимать препараты, индуцирующие активные ферменты CYP3A4/5, метаболизирующие иматиниб. Такие препараты должны быть исключены или же заменены на лекарства с минимальным индуцирующим эффектом.

В случае подтверждения приверженности пациента к проводимой терапии и отсутствия межлекарственных взаимодействий низкая остаточная концентрация иматиниба в плазме (< 1000 нг/мл) служит дополнительным основанием для повышения дозы препарата у больных с неэффективностью проводимого лечения.

Определение высокого уровня иматиниба в плазме у больных ХМЛ с отсутствием ответа, достигших субоптимального ответа или утративших ответ на терапию иматинибом, ни в коей мере не является основанием для снижения дозы препарата. В данном случае причиной неэффективности лечения являются другие механизмы резистентности, которые не связаны с фармакокинетикой иматиниба. Эти виды

Таблица 3. Результаты определения концентрации иматиниба в плазме у больных ХМЛ с непереносимостью иматиниба ($n = 66$)

Показатель	Доза иматиниба, мг/сут			
	300	400	600	800
Число пациентов, n	8	39	15	4
Медиана C_{trough} иматиниба, нг/мл (диапазон)	699 (274–1550)	967 (269–3827)	1223 (544–3460)	921 (381–2470)
Число пациентов с $C_{trough} > 3000$ нг/мл	0 (0 %)	1 (2,5 %)	1 (6,7 %)	0 (0 %)
Число пациентов с $C_{trough} < 1000$ нг/мл	7 (87,5 %)	20 (51,3 %)	3 (20 %)	2 (50 %)

(амплификация, мутации гена *BCR-ABL*, клональная цитогенетическая эволюция и др.) следует исследовать доступными методами с целью выяснить причины резистентности. Возможно, что высокая концентрация иматиниба у таких больных ХМЛ является единственным механизмом, позволяющим сохранить их жизнь до появления возможности переключения на терапию ингибиторами тирозинкиназ II поколения.

ЛИТЕРАТУРА

- O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(11): 994–1004.
- O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J.M. et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008; 112(11): 186.
- Roy L., Guilhot J., Krahnke T. et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 2006; 108(5): 1478–84.
- Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2006; 108(6): 1835–40.
- de Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(20): 3358–63.
- Gorre M.E., Mohammed M., Ellwood K. et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001; 293(5531): 876–80.
- Roche-Lestienne C., Soenen-Cornu V., Gardel-Duflos N. et al. Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic myeloid leukemia patients resistant to STI571, and they can pre-exist to the onset of treatment. *Blood* 2002; 100(3): 1014–8.
- Shah N.P., Nicoll J.M., Nagar B. et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2002; 2(2): 117–25.
- Hochhaus A. Cytogenetic and molecular mechanisms of resistance to imatinib. *Semin. Hematol.* 2003; 40(2 Suppl. 2): 69–79.
- Куцев С.И., Морданов С.В. Амплификация гена *BCR-ABL* у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, рефрактерных к иматинибу. *Онкогематология* 2009; 3: 23–6.
- Branford S., Rudzki Z., Walsh S. et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003; 102(1): 276–83.
- Nicolini F.E., Corm S., Le Q.H. et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia* 2006; 20(6): 1061–6.
- Redaelli S., Piazza R., Rostagno R. et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J. Clin. Oncol.* 2009; 20(27 Suppl. 3): 469–71.
- Куцев С.И., Вельченко М.В. Значение анализа мутаций гена *BCR-ABL* в оптимизации таргетной терапии хронического миелолейкоза. *Клин. онкогематол.* 2008; 1(3): 190–9.
- Marktel S., Marin D., Foot N. et al. Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: the occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. *Haematologica* 2003; 88(3): 260–7.
- O'Dwyer M.E., Mauro M.J., Blasdel C. et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103(2): 451–5.
- Домрачева Е.В., Захарова А.Е., Асеева Е.А. Прогностическое значение дополнительных цитогенетических аномалий при хроническом миелолейкозе. *Гематол. и трансфузиол.* 2005; 50(4): 37–41.
- Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Иванова М.П. и др. Дополнительные хромосомные aberrации у больных хроническим миелолейкозом. *Гематол. и трансфузиол.* 2007; 52(2): 28–35.
- Cortes J.E., Talpaz M., Giles F. et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003; 101(10): 3794–800.
- Куцев С.И., Морданов С.В., Зельцер А.Н. Прогностическое значение дополнительных хромосомных аномалий в Ph-позитивных клетках в терапии иматинибом хронического миелолейкоза. *Мед. генет.* 2009; 10: 27–33.
- Bixby D., Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Am. Soc. of Hematol. Ed. Book, New Orleans, Dec 5–8, 2009:* 461–76.
- Mahon F.X., Deininger M.W., Schultheis B. et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* 2000; 96(3): 1070–9.
- Ferrao P.T., Frost M.J., Siah S.-P., Ashman L.K. Overexpression of P-glycoprotein in K562 cells does not confer resistance to the growth inhibitory effects of imatinib (STI571) in vitro. *Blood* 2003; 102(13): 4499–503.
- Illmer T., Schaich M., Platzbecker U. et al. P-glycoprotein-mediated drug efflux is a resistance mechanism of chronic myelogenous leukemia cells to treatment with imatinib mesylate. *Leukemia* 2004; 18(3): 401–408.
- Mahon F.X., Belloc F., Lagarde V. et al. MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood* 2003; 101(6): 2368–73.
- Dulucq S., Bouchet S., Turcq B. et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112(5): 2024–7.
- Crossman L.C., Druker B.J., Deininger M.W. et al. hOCT 1 and resistance to imatinib. *Blood* 2005; 106(3): 1133–4.
- Lange T., Gunther C., Kohler T. et al. High levels of BAX, low levels of MRP-1, and high platelets are independent predictors of response to imatinib in myeloid blast crisis of CML. *Blood* 2003; 101(6): 2152–5.
- Thomas J., Wang L., Clark R.E., Pirmohamed M. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood* 2004; 104(12): 3739–45.
- White D.L., Saunders V.A., Dang P. et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to Imatinib. *Blood*; 2006: 108(2): 697–704.
- Wang L., Giannoudis A., Lane S. et al. Expression of the uptake drug transporter hOCT1 is an important clinical determinant of the response to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 83(2): 258–64.
- Gambacorti-Passerini C., Barni R., Le Coutre P. et al. Role of alpha1 acid glycoprotein in the in vivo resistance of human BCR-ABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2000; 92(20): 1641–50.
- Gambacorti-Passerini C., Zucchetti M., Russo D. et al. Alpha-1 acid glycoprotein binds to imatinib (STI571) and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients. *Clin. Cancer. Res.* 2003; 9(2): 625–32.
- Widmer N., Decosterd L.A., Csajka C. et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha1-acid glycoprotein. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62(1): 97–112.
- Peng B., Hayes M., Resta D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(50): 935–42.
- Larson R.A., Druker B.J., Guilhot F. et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008; 111(8): 4022–8.
- Picard S., Titier K., Etienne G. et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109(8): 3496–9.
- Singh N., Kumar L., Meena R., Velpandian T. Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukaemia: comparing plasma levels of responders and non-responders. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65(6): 545–9.
- Peng B., Lloyd P., Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(9): 879–94.
- Wilkinson G.R. Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: prediction of in vivo activity in humans. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1996; 24(5): 475–90.
- Bolton A.E., Peng B., Hubert M. et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004; 53(2): 102–6.
- Mahon F.-X., Picard S., Marit G., Robinson P., Molimard M. Use of therapeutic drug monitoring in CML patients on imatinib. *Blood* 2007; 110(5): 1701.
- Куцев С.И., Оксенюк О.С. Лекарственный мониторинг в терапии хронического миелолейкоза иматинибом. *Клин. онкогематол.* 2009; 2(3): 256–61.
- Tsang J., Rudychev L., Pescatore S.L. Prescription compliance and persistence in chronic myelogenous leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) on imatinib (IM). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(18S): 6119.
- StCharles M., Bolla V.K., Hornyak E. et al. Predictors of treatment non-adherence in patients treated with Imatinib mesylate for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114(22): 2209.
- Куцев С.И., Шатохин Ю.В. Влияние перерывов терапии иматинибом на достижение цитогенетического и молекулярного ответов у больных хроническим миелолейкозом. *Казан. мед. журн.* 2009; 90(6): 827–31.
- Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(35): 6041–51.
- Schmidli H., Peng B., Riviere G.J. et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 60(1): 35–44.
- Blasdel C., Wang Y., Lagattuta T. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib and Impact on Clinical Decision Making. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(12): Abs. 4820.
- Titier K., Picard S., Ducint D. et al. Quantification of Imatinib in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Ther. Drug. Monit.* 2005; 27: 634–40.
- Kantarjian H., Talpaz M., O'Brien S. et al. Highdose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103: 2873–8.
- Kantarjian H., Talpaz M., O'Brien S. et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003; 101: 473–5.

Вторичное поражение центральной нервной системы при неходжкинских лимфомах

Г. С. Тумян

Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma

G. S. Tumyan

SUMMARY

Secondary central nervous system (CNS) involvement of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is associated with poor prognosis. Frequency and time to CNS relapse depend on the histology of the lymphoma. CNS involvement is a rare and unexpected complication of indolent NHL, the incidence of CNS relapse in aggressive lymphomas ranges from 2% to 20%. There is no clear consensus as to which patient benefit from CNS prophylaxis and what kind of prophylaxis is more effective.

Keywords

central nervous system, non-Hodgkin's lymphoma.

N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: gaytum@mail.ru

Принято в печать: 26 февраля 2010 г.

РЕФЕРАТ

Метастатическое или вторичное вовлечение ЦНС при неходжкинских лимфомах (НХЛ) характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Частота и сроки поражения ЦНС зависят в первую очередь от морфоиммунологического варианта опухоли. При индолентных лимфомах поражение ЦНС диагностируется крайне редко, при агрессивных лимфомах встречается у 2–20 % больных. До настоящего времени открытыми остаются вопросы, какая категория больных НХЛ нуждается в профилактике поражения ЦНС и каковы наиболее эффективные методы ее проведения.

Ключевые слова

центральная нервная система, неходжкинские лимфомы.

Поражение ЦНС при неходжкинских лимфомах (НХЛ) впервые было описано при аутопсии в 1870 г. С. Murchison [1] как «лимфаденома», расположенная в большом затылочном отверстии, инфильтрирующая твердую мозговую оболочку и имеющая множественные отдаленные метастазы в лимфоузлы, печень, легкие и сердце. В середине прошлого столетия появляется большое число публикаций относительно «лимфоматозного» поражения ЦНС. Повышение интереса к данной проблеме связано, по-видимому, с тем, что в арсенале онкологов уже имеются эффективные химиолучевые методы воздействия, которые значительно улучшают выживаемость определенной категории больных. Так, при лимфобластной лейкемии удается достичь длительных ремиссий у значительного числа больных, но при этом частота рецидивов с изолированным развитием лептобазального менингита составляет более 50 %. В 1970 г. в журнале «Blood» [2] была опубликована большая обзорная статья, посвященная поражению ЦНС при лимфоме Беркитта. Были представлены результаты обследования и лечения 77 пациентов с лимфомой из Уганды и 91 — из Кении. Частота поражения ЦНС составила от 34

до 45 %, у большинства больных определялись опухолевые клетки в ликворе. Основными симптомами болезни были нарушение сознания, параплегия и паралич лицевых нервов. Медиана выживаемости этих больных не превышала 2 мес. Основным механизмом развития этих грозных осложнений, по мнению автора работы J. Ziegler [2], служил продолженный рост опухоли через кости лицевого скелета или позвоночника, а нижняя параплегия, кроме того, объяснялась к тому же ишемией спинного мозга вследствие сдавления крупных сосудов ретроперитонеальной опухолью. Автор приходит к очень важному заключению о том, что связь между общемозговой симптоматикой и опухолевым плеоцитозом надо искать в существовании так называемой подпитывающей системы («feeder-reservoir system»), которая обеспечивает постоянную миграцию клеток из опухоли вне ЦНС через твердую мозговую оболочку в субарахноидальное пространство и обратно. Таким образом, спинномозговая жидкость по сути является постоянным резервуаром, источником опухолевых клеток, защищенных от противоопухолевого действия гематоэнцефалическим барьером. Основным выводом работы — целесообразность

сочетания системного воздействия на опухоль и интратекального введения химиопрепаратов для контроля ликвора. Использование этих двух методов уже давно стало обязательным компонентом всех лечебных программ при лимфобластной лимфоме и лимфоме Беркитта, а проводимая профилактика значительно снизила частоту вовлечения ЦНС при данных вариантах заболеваний.

Примерно в это же время ученые высказывают мнение, что поражение костного мозга, которое очень часто определяется при лимфобластной лимфоме и лимфоме Беркитта, является основным предопределяющим фактором поражения ЦНС. Однако эта закономерность не распространяется на индолентные лимфомы, поскольку вовлечение костного мозга при этих вариантах заболеваний встречается более чем у 85 % больных, тем не менее метастазирование в ЦНС в этих случаях, скорее, можно назвать казуистикой.

Описаны единичные случаи лейкозного поражения оболочек мозга при хроническом лимфолейкозе [3, 4], фолликулярной лимфоме [5] и лимфоме маргинальной зоны MALT-типа [6]. G. Spectre и соавт. [7] представили результаты ретроспективного анализа всех больных с В-клеточными индолентными лимфомами, которые наблюдались в университетской клинике Израиля в течение 10 лет. Поражение ЦНС (< 1 %) было выявлено у 3 больных хроническим лимфолейкозом и 4 пациентов с фолликулярной лимфомой в сроки от 5 мес. до 9 лет. Во всех случаях неврологическая симптоматика была связана с прогрессированием заболевания, противоопухолевая терапия была эффективна в 5 случаях (медиана выживаемости 2 года). Авторы обращают внимание на то, что у 4 из 7 больных была морфологически доказана трансформация в крупноклеточную лимфому. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями [8, 9]. Необходимо отметить, что в большинстве представленных в литературе обзоров, особенно ранних, анализ частоты поражения ЦНС при мелкоклеточных лимфомах включал в себя также больных с лимфомой зоны мантии (ЛЗМ). В последние годы стало очевидно, что этот вариант заболевания имеет агрессивное течение и требует самостоятельного анализа вне группы индолентных лимфом.

В отличие от индолентных лимфом при ЛЗМ нет четкой связи между трансформацией опухоли в бластоидный вариант и частотой вовлечения ЦНС. Механизмы развития этого осложнения до конца несны. Хорошо известно, что молекулы клеточной адгезии (САМ) вовлечены в процессы диссеминации при различных вариантах лимфом. ЛЗМ характеризуется низкой экспрессией или отсутствием экспрессии L-selectin, CD11c, CD11a/CD18 (Leukocyte function antigen (LFA)-1) и высоким уровнем экспрессии CD44, VLA-5, CD54 (Intracellular adhesion molecule-1). В ряде исследовательских работ показано, что низкая экспрессия LFA-1 связана с агрессивным течением и быстрым метастазированием опухоли, а повышенная экспрессия VLA-5 коррелирует с частотой экстракраниальных вовлечений [10–13].

Экстракраниальные поражения (костный мозг, ЖКТ, кольцо Вальдейера) при ЛЗМ диагностируются довольно часто. Поражение ЦНС при этом варианте впервые было описано J. Bedotto [14] и D. Elisson [15], а позднее подтверждено другими авторами; оно встречается в среднем у 4–22 % больных [16, 17]. A. Ferrer и соавт. [18] представили результаты ретроспективного анализа данных 82 больных ЛЗМ. Только у одного больного вовлечение ЦНС без клинических проявлений было выявлено на этапе диагностики болезни, у остальных 10 (13 %) больных неврологическая симптоматика развивалась на разных, в основном поздних, сроках течения ЛЗМ — от 5 до 130 мес. (медиана 25 мес.). Повидимому, в ряде работ невысокий процент вовлечения ЦНС

при ЛЗМ можно объяснить небольшой медианой наблюдения за больными. К неблагоприятным факторам риска, влияющим на частоту вовлечения ЦНС, относятся бластоидный вариант заболевания, высокий пролиферативный индекс, определяемый гистохимическими методами по уровню экспрессии Ki-67, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и высокий риск раннего прогрессирования согласно международному прогностическому индексу (IPI).

Спорным является вопрос о необходимости профилактики поражений ЦНС у всех больных ЛЗМ [19]. Во-первых, поражение ЦНС при этом варианте развивается на поздних, обычно конечных, сроках течения болезни (по данным разных авторов, медиана колеблется от 12 до 51 мес.). Во-вторых, частота вовлечения ЦНС не различается в зависимости от вида первой программы противоопухолевой терапии (с включением высоких доз метотрексата или без метотрексата). И наконец, во всех случаях причиной смерти больных является прогрессирование заболевания с вовлечением и других органов и систем. Что на самом деле важно, так это поиски новых, более эффективных программ лечения больных ЛЗМ и оценка возможностей поддерживающей терапии для предотвращения развития рецидивов, в том числе и с вовлечением ЦНС.

На сегодняшний день общая рекомендация при ЛЗМ — обязательная диагностическая пункция при бластоидном варианте и у больных с неврологической симптоматикой. Ряд авторов [17, 18] предлагают включить в программу лечения больных с неблагоприятными факторами риска профилактики поражения ЦНС (2 введения высоких доз метотрексата и 4 интратекальные пункции).

И наконец, широко обсуждается проблема поражения ЦНС при агрессивных лимфомах. Сегодня уже очевидно, что при ряде первичных экстракраниальных локализаций лимфомы (яички, параназальные синусы, эпидуральное пространство) профилактика поражений ЦНС обязательна. Во всех остальных случаях необходимость и тип профилактики вовлечения ЦНС являются предметом дискуссий и требуют изучения. К факторам, связанным с повышенным риском поражения ЦНС, относятся IV стадия заболевания, поражение костного мозга, плохой соматический статус согласно критериям ECOG, наличие симптомов интоксикации, молодой возраст больных, высокая группа риска по IPI, снижение альбумина, ретроперитонеальное поражение [20–24]. Необходимо отметить, что в ряде работ подчеркивается значение одних факторов и нивелируется прогностическая ценность других, но, по крайней мере, мнения авторов сходятся в одном: вовлечение более одной экстракраниальной зоны и повышение активности ЛДГ — независимые признаки, влияющие на частоту метастазирования в ЦНС. Наличие этих факторов у больного увеличивает риск поражения ЦНС с 2–5 до 20 % [22].

Остается открытым вопрос: какая профилактика наиболее эффективна при агрессивных лимфомах? В 2009 г. была опубликована большая статья H. Bernstein [25] — результаты 20-летнего наблюдения за 899 больными с агрессивными лимфомами, которые получали лечение по 4 разным программам. Схемы CHOP и MACOP-B не включают в себя профилактику поражения ЦНС, больные с поражением костного мозга лечились по схеме ProMACE-Cyta-BOM с дополнительным краниальным облучением, а во время терапии по схеме m-BACOD выполняли 6 интратекальных введений метотрексата. 10-летняя бессобытийная (25, 31, 27 и 26 % соответственно) и общая выживаемость (34, 35, 37 и 32 % соответственно) не различались в зависимости от проводимой терапии. Более того, одинаковой оказалась и частота рецидивов в ЦНС в различных по терапии

группах и составила 2,8 % (25 из 899 больных): у 21 больного развился лептобазальный менингит, из них у 14 не было вовлечения головного мозга, трое имели только поражение вещества головного мозга при нормальном составе ликвора, у одного пациента определялась интрадуральная опухоль. Все больные с рецидивами в ЦНС погибли в течение 2 лет (медиана выживаемости после рецидива составила 2,2 мес.). Обобщая полученные результаты, авторы заключают, что поражение ЦНС — это редкое, но обычно фатальное проявление агрессивных лимфом. Профилактика вовлечения ЦНС (краниальное облучение, интратекальное введение химиопрепаратов, использование метотрексата в дозе менее 1 г/м^2) требует изменения и совершенствования, т. к. частота рецидивов в ЦНС с и без профилактики оказалась одинаковой. И наконец, у всех больных поражение ЦНС определялось в течение первого года после окончания лечения, а у 13 из 25 пациентов — даже в процессе химиотерапии, что может свидетельствовать о субклиническом вовлечении ЦНС уже на начальных этапах течения болезни. Эта гипотеза подтверждается и другими авторами, которые предлагают более чувствительные методы детекции опухолевых клеток в спинномозговой жидкости больных с агрессивными лимфомами. Так, U. Hegde и соавт. [26] проводили цитологическое и иммунологическое (проточная цитометрия) исследования спинномозговой жидкости у пациентов с высоким риском поражения ЦНС без какой-либо неврологической симптоматики. Оказалось, что частота метастазирования в ЦНС у больных, у которых в отсутствие цитологических признаков методом цитометрии определялись опухолевые клетки в ликворе, составила 45 %. Авторы делают вывод, что проточная цитометрия — более чувствительный метод ранней диагностики поражения ЦНС и может быть рекомендована больным высокой группы риска для коррекции последующей терапии. По-видимому, эти пациенты должны лечиться по протоколам, разработанным для терапии лимфом ЦНС.

L. Brugieres в своих комментариях к статье H. Bernstein [25] пишет о том, что интратекальное введение химиопрепаратов больным с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) может быть не только бесполезным, но и подчас вредным мероприятием, которое не только не влияет на частоту рецидивов в ЦНС, но и значительно увеличивает токсичность программы, в частности число нейтропений и мукозитов. L. Brugieres и соавт. [27] сопоставили результаты двух режимов лечения 352 детей и подростков с агрессивными лимфомами по протоколам NHL-BFM-90. Больные получали метотрексат (MTX) в дозе 1 г/м^2 в сочетании с интратекальным введением MTX или MTX в дозе 3 г/м^2 . Несмотря на то что общая эффективность лечения оказалась одинаковой, у двух больных в группе с комбинированным режимом выявлены рецидивы в ЦНС и в этой же группе была достоверно выше частота нейтропений, инфекций и мукозитов. Авторы делают вывод, что адекватной профилактикой поражений ЦНС при агрессивных лимфомах может стать системное использование высоких доз метотрексата.

Интересные данные были представлены австралийскими учеными K. Herbert и соавт. [28] на конференции ASH в 2008 г. В анализ вошли результаты лечения 85 пациентов с агрессивными лимфомами, у которых был высокий риск поражения ЦНС (повышение активности ЛДГ и вовлечение более 1 экстранодальной зоны). Всем больным была выполнена диагностическая люмбальная пункция, после чего они были рандомизированы для получения одного из следующих трех типов терапии: 1) CHOP + интратекально MTX; 2) Nupreg-CVAD с включением метотрексата в дозе более 1 г/м^2 ; 3) CHOP + интратекально MTX + 2 введения высоких доз

MTX (3 г/м^2). К 30 мес. наблюдения было диагностировано 8 рецидивов в ЦНС: 6 — в первой группе, 0 — во второй и 2 — в третьей. Таким образом, риск поражения ЦНС в первой группе составил 27 % по сравнению с 4,5 % в случае использования высоких доз MTX. Эта работа показывает, что только интратекальное введение препаратов не является адекватной профилактикой поражения ЦНС для этой категории больных.

Эти данные подтверждаются французской группой GELA [29] в большом проспективном исследовании, в котором сравниваются результаты лечения больных с агрессивными лимфомами по схеме CHOP (без профилактики поражения ЦНС) и ACVBP (программа включает в себя 4 интратекальных введения и 2 введения MTX в дозе 3 г/м^2). Частота рецидивов в ЦНС оказалась достоверно ниже в группе больных, получавших более интенсивное лечение (2,8 и 8,3 % соответственно).

Необходимо отметить, что в литературе можно встретить и другую точку зрения; например, H. Arkenau и соавт. считают [30], что интратекальные введения MTX — достаточно эффективный метод профилактики поражения ЦНС у больных ДВКЛ (в ретроспективном анализе 259 больных частота рецидивов составила 1,1 %). Авторы объясняют такой низкий процент вовлечения ЦНС одинаковой по морфологической характеристике популяцией пациентов, поскольку крупные рандомизированные исследования обычно объединяют в анализе всех больных с агрессивными лимфомами (исключают лимфому Беркитта и лимфобластную лимфому). По-видимому, общая частота рецидивов в ЦНС в различных исследованиях зависит не только от гистологического варианта опухоли, но и от клинической характеристики больных.

Поскольку в большинстве случаев поражения ЦНС при НХЛ речь идет о В-клеточной CD20-позитивной опухоли, правомерен вопрос об эффективности использования ритуксимаба у этих больных. Германская группа по изучению лимфом провела большой анализ по изучению рецидивов в ЦНС у пожилых больных ДВКЛ, получавших лечение по схеме CHOP-14 ($n = 609$) или R-CHOP-14 ($n = 608$) [31]. Частота рецидива в ЦНС оказалась достоверно ниже в группе пациентов, получавших иммунохимиотерапию (6,9 и 4,1 % соответственно; $p = 0,046$). В то же время французская группа GELA опубликовала результаты анализа данных 399 больных ДВКЛ, получавших лечение по схеме CHOP или R-CHOP [32]. При медиане наблюдения 24 мес. у 20 пациентов выявлены рецидивы в ЦНС (11 — в группе R-CHOP и 9 — в группе CHOP). Авторы приходят к выводу, что ритуксимаб не уменьшает риск поражения ЦНС, возможно, из-за плохого проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер. Это служит основанием для ряда авторов [33] проводить исследования по целесообразности и эффективности интратекального введения ритуксимаба. Необходимо отметить, что, несмотря на удовлетворительный токсический профиль при таком введении ритуксимаба, данная методика пока не нашла широкого применения. Возвращаясь к статье французских авторов, хотелось бы отметить, что из 20 выявленных рецидивов в ЦНС 16 развились либо непосредственно во время химиотерапии, либо у больных с частичной ремиссией. Можно предположить, что использование более эффективных режимов лечения больных ДВКЛ, особенно в группе с неблагоприятным прогнозом, позволит уменьшить число метастазов в ЦНС. Более того, 3 из 4 рецидивов у пациентов с полной ремиссией были единственным проявлением болезни, а, как известно, изолированные рецидивы в ЦНС отличаются относительно благоприятным прогнозом.

Этот факт наглядно демонстрирует N. Doolittle [34] на примере ретроспективного анализа данных 113 больных НХЛ с изолированным рецидивом в ЦНС (83 % больных ДВКЛ). Рецидивы развивались в сроки от 3 до 189 мес. (медиана 20 мес.). Медиана общей выживаемости после метастазирования в ЦНС составила 18 мес., причем 26 (23 %) больных жили 3 года и более. Молодой возраст больных на момент рецидива и использование высоких доз МТХ служат независимыми факторами, благоприятно влияющими на прогноз заболевания. Авторы отмечают также, что очень длительные сроки между первой диагностикой НХЛ и рецидивом в ЦНС, а также отсутствие молекулярных сопоставлений не исключают возможность существования в ряде случаев *de nova* возникшей лимфомы ЦНС.

В завершение хотелось бы сделать несколько обобщений по поводу вторичного поражения ЦНС при агрессивных лимфомах, в частности при ДВКЛ.

1. Поражение ЦНС является довольно ранним, грозным и редким (около 5 %) проявлением ДВКЛ.
2. Профилактика вовлечения ЦНС показана только больным с высоким риском раннего прогрессирования по IPI при наличии повышенной активности ЛДГ и вовлечении более одной экстранодальной зоны (группа риска рецидива в ЦНС).
3. Больным с высоким риском рецидива в ЦНС показана диагностическая люмбальная пункция до начала терапии (желательно не только цитологическое исследование, но и анализ ликвора методом проточной цитометрии).
4. Профилактика поражения ЦНС для этой категории больных должна включать высокие дозы МТХ с одновременным интратекальным введением химиопрепаратов.
5. Краниальное облучение с профилактической целью не используется ввиду высокой токсичности данного метода.
6. Использование эффективных методов системного воздействия (ритуксимаб + химиотерапия) в целом уменьшает угрозу раннего прогрессирования и рецидивов лимфомы, в том числе и с вовлечением ЦНС.
7. Больные с изолированными рецидивами в ЦНС имеют более благоприятный прогноз и должны лечиться по протоколам терапии первичных лимфом ЦНС.
8. Интратекальное применение ритуксимаба у больных ДВКЛ с поражением ЦНС может использоваться только в рамках клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Murchison C. Case of 'lymphadenoma' of the lymphatic system, liver, lungs, heart and dura mater. *Trans. Pathol. Soc. Lond.* 1870; 21: 372–89.
2. Ziegler J., Bluming A., Morrow R. et al. Central nervous system involvement in Burkitt's lymphoma. *Blood* 1970; 36(6): 718–28.
3. Miller K., Brudke H., Orazi A. Leukemic meningitis complicating early stage chronic lymphocytic leukemia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1997; 121: 524–7.
4. Brick W.G., Marjmundar M., Hendriks L.K. et al. Leukemic leptomeningeal involvement in stage 0 and stage 1 chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2002; 43: 199–201.
5. Subramanian S., Bahceci E., Kanji A. Primary follicular lymphoma of the meninges: a case report. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1995; 14: Abstr. 308.
6. Goetz P., Lafuente J., Revesz T. et al. Primary grade B-cell lymphoma of MALT of the dura mimicking the presentation of an acute subdural hematoma. Case report and review of the literature. *J. Neurosurg.* 2002; 96: 611–4.
7. Spectre G., Gural A., Amir G. et al. Central nervous system involvement in indolent lymphomas. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 450–4.
8. Bollen E.L., Brouwer R.E., Hamers S. et al. Central nervous system relapse in non-Hodgkin lymphoma. A single-center study of 532 patients. *Arch. Neurol.* 1997; 54(7): 854–9.

9. Jahnke K., Thiel E., Martus P. et al. Retrospective study of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma secondarily involving the central nervous system. *Ann. Hematol.* 2006; 85(1): 45–50.
10. Terol M.J., Lopez-Guillermo A., Bosch F. et al. Expression of beta-integrin adhesion molecules in non-Hodgkin's lymphoma: correlation with clinical and evolutive features. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(6): 1869–75.
11. Angelopoulou M.K., Kontopidou F.N., Pangalis G.A. Adhesion molecules in B-chronic lymphoproliferative disorders. *Semin. Hematol.* 1999; 36(2): 178–97.
12. Angelopoulou M.K., Siakantaris M.P., Vassilakopoulos T.P. et al. The splenic form of mantle cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2002; 68(1): 12–21.
13. Medeiros L.J., Weiss L.M., Picker L.J. et al. Expression of LFA-1 in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1989; 63(2): 255–9.
14. Bedotto J., Spier C.M., Paquin M.L. et al. Mantle zone lymphoma with central nervous system involvement. *Cancer* 1986; 58(9): 2125–9.
15. Ellison D.J., Turner R.R., Van A.R. et al. High-grade mantle zone lymphoma. *Cancer* 1987; 60(11): 2717–20.
16. Montserrat E., Bosch F., Lopez-Guillermo A. et al. CNS involvement in mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(3): 941–4.
17. Oinonen R., Franssila K., Elonen E. Central nervous system involvement in patients with mantle cell lymphoma. *Ann. Hematol.* 1999; 78(3): 145–9.
18. Ferrer A., Bosch F., Villamor N. et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2008; 9(1): 135–41.
19. Bos G.M.J., van Putten W.L.J., van der Holt B. et al. For which patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma is prophylaxis for central nervous system disease mandatory? Dutch HOVON Group. *Ann. Oncol.* 1998; 9(2): 191–4.
20. Montoto S., Lister T.A. Secondary central nervous system lymphoma: risk factors and prophylaxis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2005; 19(4): 751–63.
21. Ersboll J., Schultz H.B., Thomsen B.L. et al. Meningeal involvement in non-Hodgkin's lymphoma: symptoms, incidence, risk factors and treatment. *Scand. J. Haematol.* 1985; 35: 487–96.
22. Hollender A., Kvaloy S., Nome O. et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1099–107.
23. van Besien K., Ha C.S., Murphy S. et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998; 91: 1178–84.
24. Liang R., Chiu E., Loke S.L. Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors. *Hematol. Oncol.* 1990; 8: 141–5.
25. Bernstein S., Unger J., LeBlanc M. et al. Natural History of CNS Relapse in Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A 20-Year Follow-Up Analysis of SWOG 8516—The Southwest Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(1): 114–9.
26. Hegde U., Filie A., Little R.F. et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105: 496–502.
27. Brugieres L., Le Deley M., Rosolen A. et al. Impact of the Methotrexate Administration Dose on the Need for Intrathecal Treatment in Children and Adolescents With Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Randomized Trial of the EICNHL Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(6): 897–903.
28. Herbert K., Wolf M., Carney D. et al. The addition of systemic HD-MTX to intrathecal chemotherapy for CNS prophylaxis substantially reduces CNS recurrence rates in patients with at-risk aggressive lymphoma. *ASH 2008, Abstract book*, p. 4036.
29. Tilly H., Lepage E., Coiffier B. et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102: 4284–9.
30. Arkenau H.T., Chong G., Cunningham D. et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 541–5.
31. Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S. et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009; 113(17): 3896–902.
32. Feugier P., Virion J.M., Tilly H. et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 129–33.
33. Rubenstein J., Fridlyand J., Abrey L. et al. Phase I Study of Intraventricular Administration of Rituximab in Patients With Recurrent CNS and Intraocular Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(11): 1350–6.
34. Doolittle N., Abrey L., Shenkier T. et al. Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood* 2008; 111: 1085–93.
35. Версталядику: все рисунки цветные. Если есть возможность, пожалуйста, «подчистите» рисунки (надо связаться с Шириным Антоном 8-903-153-53)

Роль трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток в терапии пациентов, страдающих множественной миеломой. Обзор литературы и результаты работы одного центра

Е. И. Дарская, С. М. Алексеев, Ю. В. Рудницкая, Е. В. Бабенко, М. А. Эстрина, Б. В. Афанасьев

High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Survey of literature and experience of department bone marrow transplantation Pavlov State Medical University

E. I. Darskaya, S. M. Alexeev, Yu. V. Rudniskaya, E. V. Babenko, M. A. Ystrina, B. V. Afanasyev

SUMMARY

Autologous stem cell transplantation improves response rates and survival in multiple myeloma (MM). A lot of trials showed benefit from high-dose therapy. Autografted myeloma patients continue to relapse several years after transplantation and the procedure is not curative in the majority of patients. This review focuses on the efficacy of single and double transplantation, incorporating novel agents as part of induction therapy. We have analyzed the results of treatment MM in ours center.

Keywords

multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, efficacy, survival.

Pavlov State Medical University, St.-Petersburg

Контакты: моб. тел. 8-921-979-75-85.

Принято в печать: 15 марта 2010 г.

РЕФЕРАТ

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) увеличивает частоту ответов и выживаемость пациентов с множественной миеломой (ММ). Эффективность трансплантации аутологичных ГСК доказана многими рандомизированными исследованиями. Несмотря на это, ММ остается инкурабельным заболеванием и у всех пациентов развивается рецидив. В обзоре литературы приводятся результаты наиболее значимых исследований эффективности как одной, так и двойной трансплантации, а также освещены проблемы поиска новых подходов в лечении больных ММ.

Проанализированы результаты лечения больных ММ с применением трансплантации аутологичных ГСК в отделении трансплантации костного мозга для взрослых СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Ключевые слова

множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, эффективность терапии, выживаемость.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) до настоящего времени остается инкурабельным заболеванием. В странах Северной Америки и Европы аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) считается стандартной терапией для вновь выявленных больных ММ. В США и Канаде проводится более 5000 АТГСК в год у пациентов с ММ. Роль АТГСК в лечении ММ была доказана многими рандомизированными исследованиями.

В настоящее время существует два подхода в лечении ММ: высокодозная терапия и стандартная химиотерапия (ХТ). Необходимо, однако, заметить, что термин «стандартная химиотерапия» нельзя считать правильным, т. к. в странах Северной Америки, Европы и других странах высокодозная терапия считается стандартным методом лечения больных с впервые выявленной ММ, не имеющих противопоказаний к применению данного метода. Мы будем подразумевать под терми-

ном «стандартная химиотерапия» лечение цитостатиками без последующей высокодозной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Успехи, достигнутые в лечении ММ за последние 20 лет, связаны с использованием программ, включающих высокодозную терапию, а также новых противомиеломных препаратов. Применение высокодозных режимов с последующей трансплантацией аутологичных или аллогенных ГСК увеличило как общую, так и безрецидивную выживаемость пациентов с ММ, улучшило качество их жизни, однако, несмотря на это, остаются неясными многие вопросы, требующие дальнейшего изучения, а именно:

- поиск наиболее оптимальной индукционной терапии;
- улучшение режимов кондиционирования перед АТГСК — эскалация дозы мелфалана и интеграция в режимы кондиционирования новых противомиеломных препаратов;

- стратификация групп риска и выбор адекватного времени проведения и количества ТГСК;
- выбор адекватной поддерживающей терапии — интерферон- α , кортикостероиды, талидомид, комбинированная ХТ, новые препараты;
- иммунотерапия — вакцины.

Большинство пациентов с вновь диагностированной ММ в возрасте моложе 65 лет могут быть кандидатами для высокодозной терапии, для этих пациентов индукционная терапия не должна содержать препаратов, вызывающих кумулятивный миелосупрессивный эффект, т. к. данная терапия препятствует получению адекватного количества и качества стволовых гемопоэтических клеток периферической крови (СГКПК). Программное лечение с АТГСК включает несколько этапов терапии: индукционная терапия, аферез СГКПК (чаще всего после высоких доз циклофосфана — 4 г/м²) и высокие дозы мелфалана с последующей АТГСК.

В настоящее время исследуется роль поддерживающей терапии после АТГСК.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО СРАВНЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫСОКОДОЗНОЙ И СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

Многие рандомизированные исследования [1, 2] подтвердили преимущество АТГСК по сравнению со стандартной ХТ и показали как увеличение частоты ответов на терапию, так и увеличение бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) пациентов. Первым проспективным исследованием, сравнивавшим эффективность стандартной терапии и программы с АТГСК, было исследование IFM-90, включившее 200 пациентов в возрасте до 65 лет. Это исследование убедительно доказало преимущества высокодозной ХТ. Пациенты наблюдались в течение 7 лет [1].

Результаты этого исследования приведены в табл. 1.

Результаты других многоцентровых исследований, также продемонстрировавшие преимущества высокодозной терапии по сравнению со стандартной (например, MRC VII) [2], были опубликованы в 2003 и 2004 гг. В исследование MRC VII было включено 407 ранее нелеченных пациентов в возрасте моложе 65 лет и продемонстрировано преимущество высокодозной терапии у пациентов из группы высокого риска, т. е. с высоким уровнем $\beta 2$ -микроглобулина.

Результаты исследования MRC VII приведены в табл. 2.

Проспективные рандомизированные исследования, проведенные группой IFM [1] (Франция) и британской груп-

пой [2], убедительно доказали, что АТГСК в качестве первой линии терапии увеличивала частоту полных ремиссий (ПР), БСВ и ОВ пациентов с ММ. Однако существует два исследования, не показавшие преимуществ использования АТГСК [3, 4]. Исследование US-группы (США) не подтвердило значительного увеличения частоты ПР в группе АТГСК по сравнению со стандартной терапией. Необходимо заметить, что в этом исследовании режим кондиционирования включал 140 мг/м² мелфалана с тотальным облучением тела (ТОТ), в настоящее время подобный режим кондиционирования не применяется. В то же время в этом исследовании в группу АТГСК входили пациенты, не ответившие на стандартную терапию, что, безусловно, ухудшало ОВ в группе пациентов, получивших АТГСК.

MAG-группа (Франция) [3] также не показала разницы в выживаемости между пациентами с ранней и поздней АТГСК.

РЕТНЕМА-группа (Испания) [4] рандомизировала пациентов в зависимости от ответа на индукционную терапию, а именно: больные, у которых достигнут ответ при индукционной терапии, в дальнейшем получали высокодозную терапию, не достигшие частичного ответа продолжали получать терапию без последующей АТГСК. Хотя частота ПР была выше в группе АТГСК, однако разница в БСВ и ОВ между двумя исследуемыми группами отмечена не была.

В группе пожилых больных преимущества АТГСК не были показаны несколькими группами исследователей. Эти данные важны, т. к. средний возраст больных с вновь диагностированной ММ составляет 66 лет, в то время как средний возраст пациентов в группе АТГСК в исследованиях IFM и MCR был 55 и 57 лет соответственно. Оба эти исследования подтверждают преимущества АТГСК перед стандартной ХТ. Однако рандомизированное исследование, проведенное группой MAG у пациентов в возрасте от 55 до 57 лет, с последующим 10-летним наблюдением показало, что, несмотря на большую частоту ответов и БСВ в группе АТГСК, ОВ не различалась в группах АТГСК и стандартной ХТ.

В настоящее время многие исследователи считают получение ПР или очень хорошего частичного ответа предиктором улучшения выживаемости больных ММ. АТГСК увеличивает выживаемость пациентов, ответивших на индукционную терапию [3].

В настоящее время нет единого мнения о применении одной или двойной АТГСК. Однако, по данным исследований IFM и других групп по изучению ММ, частота ПР после одной АТГСК составляет 25–35 %, в то время как ожидаемая частота ПР после двойной АТГСК — 35–50 %.

Резистентные к лечению больные

Поиски адекватных подходов к лечению пациентов, резистентных к терапии первой линии, по-прежнему остаются важной и до сих пор не разрешенной задачей.

У пациентов, не ответивших на индукционную терапию, т. е. имевших только минимальный ответ, или первично-резистентных, АТГСК остается наиболее эффективным методом получения ответа на терапию. По данным R. Alexanian [5], пациенты с первично-резистентным течением на фоне индукции ремиссии и получившие интенсификацию в течение первого года, продемонстрировали ответ на терапию в 69 % случаев, в т. ч. ПР были достигнуты у 16 % больных; выживаемость пациентов этой группы была выше по сравнению с контрольной группой без АТГСК. Выполнение АТГСК спустя 1 год и более было менее эффективно для этой группы пациентов, что еще раз подтверждает значение ранней АТГСК для больных с минимальным ответом или ре-

Таблица 1. Эффективность терапии и выживаемость пациентов с ММ в зависимости от интенсивности проводимого лечения

Ответ и выживаемость	Стандартная терапия	Высокодозная терапия	p
Общий ответ	57 %	81 %	< 0,001
Полный ответ	5 %	22 %	< 0,001
Медиана БСВ	18 мес.	28 мес.	0,01
7-летняя БСВ	8 %	15 %	< 0,001
Медиана ОВ	44 мес.	57 мес.	0,03
7-летняя ОВ	25 %	43 %	< 0,001

Таблица 2. Эффективность лечения и выживаемость пациентов с ММ в зависимости от терапии

Ответ и выживаемость	Стандартная терапия	Высокодозная терапия	p
Общий ответ	66 %	89 %	Нет данных
Полный ответ	8 %	44 %	< 0,001
Медиана БСВ	19,5 мес.	31,2 мес.	< 0,001
Медиана ОВ	42,2 мес.	56,3 мес.	< 0,001

зистентных к индукционной терапии. В другом исследовании [6] 40 % пациентов, не ответивших на индукционную терапию CVAMP (циклофосфан, винкристин, доксорубин, метилпреднизолон), имели ПР после высокодозной терапии (200 мг/м² мелфалана).

В клинике Мейо (США) проводилось исследование по сравнению эффективности высокодозной терапии [7] в двух группах больных: у пациентов с первично-резистентным течением ПР была достигнута в 20 % случаев, в группе химиочувствительных больных — в 35 %; однако обе эти группы имели сходные показатели безрецидивной выживаемости.

Таким образом, по мнению многих авторов, отсутствие ответа на индукционную терапию не препятствует получению хорошего ответа после АТГСК. Рандомизированные данные показывают увеличение выживаемости и демонстрируют улучшение качества жизни при ранней АТГСК в группе первично-резистентных пациентов [7].

Новые подходы

Традиционно в качестве индукционной терапии перед АТГСК в большинстве исследований использовался режим VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон), предложенный Б. Барлоги [8]. У 50 % пациентов, получавших схему VAD в качестве индукции ремиссии, наблюдался ответ на терапию, из них у 5–10 % больных достигалась ПР. В последнее десятилетие в качестве индукционной терапии используются новые противомиеломные препараты, такие как талидомид, леналидомид, велкейд. Применение новых препаратов увеличивает количество ответов. Недавние данные показывают, что использование новых противомиеломных препаратов способствует получению ответа на терапию в 100 % случаев, в т. ч. у 70 % больных наблюдаются очень хорошие частичные ответы и почти полные ремиссии (пПР) [9]. Комбинация талидомида с дексаметазоном в отличие от схемы VAD не требует постановки центрального венозного катетера. Частота ответа при этом индукционном режиме составляет 58 %, однако необходимо отметить и высокую частоту развития такого осложнения, как тромбоз (18 %) [10]. Велкейд- и леналидомидсодержащие режимы также с успехом применяются в качестве индукционной терапии, частота ответов достигает 70–90 %.

В табл. 3 приведены данные об эффективности различных индукционных режимов, используемых у нелеченных ранее пациентов.

Учитывая эффективность режимов ХТ с использованием новых агентов, возникает вопрос о целесообразности

Таблица 3. Эффективность различных индукционных режимов, используемых у нелеченных ранее больных ММ

Автор	Режим	Общий ответ, %	Частота ПР + пПР, %	Число пациентов
Cavenagh [11]	PAD	95	29	21
Harousseau [12]	VD	73	17	18
Jagannath [13]	VD или V	88	25	32
Wang [14]	VDT	92	19	36
Richardson [15]	V	30	11	46
Barlogie [16]	VDT-PAGE + двойная АТГСК	Нет данных	81 после АТГСК	113
Rajkumar [17]	Леналидомид + Д	91	38	34
Rajkumar [18]	TD	63	—	103
Goldschmidt [19]	TAD + АТГСК	80	7	406

Сокращения: PAD — велкейд + адриабластин + дексаметазон; VD — велкейд + дексаметазон; V — велкейд; VDT — велкейд + талидомид + дексаметазон; TD — талидомид + дексаметазон; TAD — талидомид + адриабластин + дексаметазон.

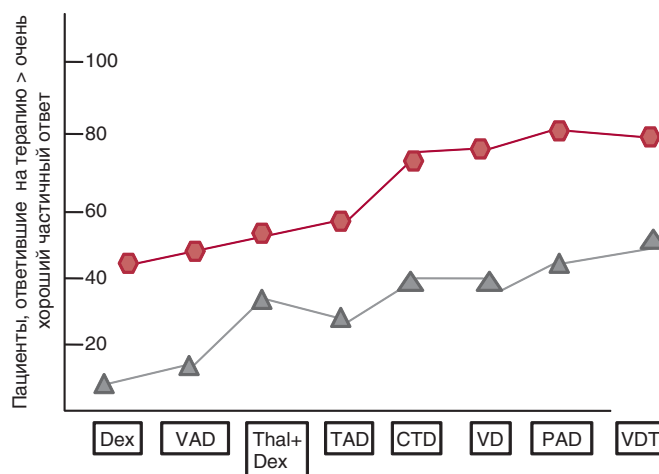


Рис. 1. Сравнительная эффективность стандартной и высокодозной терапии при использовании в индукции ремиссии новых противомиеломных препаратов

дополнительного проведения АТГСК. Однако, как видно на рис. 1, применение новых препаратов в индукционной терапии с последующей АТГСК увеличивает ответ на терапию по сравнению с использованием этих препаратов без последующей АТГСК [20–24].

Возможность получать ПР или пПР, используя новые индукционные режимы, уже до АТГСК должна, по мнению многих исследователей, увеличить выживаемость пациентов. Большинство исследований подтвердило улучшение выживаемости у пациентов, достигших ПР или пПР, однако долгосрочных результатов еще нет.

Необходимо заметить, что продолжительность ПР, достигнутых на фоне применения новых препаратов без последующей АТГСК, в настоящее время также еще не определена.

Факторы риска

Факторами риска при ММ являются высокий уровень $\beta 2$ -микроглобулина, низкий уровень альбумина, высокий уровень индекса клеточной пролиферации, высокая активность лактатдегидрогеназы, наличие неблагоприятных цитогенетических поломок. Система стадирования ВОЗ при ММ использует такие показатели, как уровень альбумина и $\beta 2$ -микроглобулина. Стадия ММ служит предиктором ОВ даже у больных, получивших АТГСК в первые 9 мес. от момента диагностики, а именно 111, 68, 45 мес. соответственно в зависимости от стадии на момент диагностики [25].

К неблагоприятным цитогенетическим поломкам при ММ относятся $t(4;14)(p16q32)$, $17p-$, $13q-$, $1q-$, гипоплоидия.

Делеция хромосомы 13 — наиболее изученная хромосомная поломка при ММ. По данным некоторых авторов [26], негативное влияние делеции хромосомы 13 на выживаемость не преодолевается даже после АТГСК и аллогенной трансплантации. Медиана выживаемости после одной АТГСК у пациентов с делецией хромосомы 13 составляет 24–27 мес. по сравнению с 60 мес. у пациентов без данной хромосомной аномалии.

Другие цитогенетические поломки с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов ($14q32$) связаны с различной выживаемостью. Аберрации с вовлечением тяжелых цепей иммуноглобулинов и $4p16$ или $16q23$ ассоциируются с очень плохой выживаемостью (табл. 4). Напротив, у больных ММ с $t(11;14)$ наблюдается улучшение выживаемости. Гиподиплоидия также связана с плохой выживаемостью [25].

Таблица 4. Общая выживаемость пациентов, получивших АТГСК, в зависимости от наличия цитогенетических поломок [26]

Поломка	Количество пациентов	Медиана ОВ	Риск уменьшения ОВ в зависимости от поломок (95% ДИ)*	p
Делеция Р53	10	14,7	4,5 (1,5–13,1)	0,0025
t(4;14)	15	18,3	4,8 (1,8–12,7)	0,0005
t(11;14)	16	37,2	1,5 (0,5–4,8)	0,5231
Делеция 13q	39	34,4	2,3 (1,0–5,2)	0,0498
Без поломок	43	Не достигнута	1,0	

* 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

Выбор оптимального времени и режимов кондиционирования для АТГСК

Как показали многие исследования, ОВ пациентов, получивших раннюю и позднюю АТГСК, не различалась. Большинство исследователей не подтвердили статистически достоверной разницы ОВ у больных с ранней и поздней АТГСК (табл. 5).

Таблица 5. Выживаемость больных ММ в зависимости от времени проведения АТГСК

Исследование	Результат
J.-L. Harousseau [27]	Нет достоверной разницы в ОВ и БСВ при ранней и поздней АТГСК
J. P. Fermand [28]	Нет разницы в ОВ (65 и 64 мес.), но ранняя АТГСК улучшает БСВ (39 vs 13 мес.) и качество жизни пациентов
A. Alegre [29]	Улучшение ОВ и БСВ связано с меньшими курсами ХТ
S. Kumar [30]	Сравнимая ОВ, но лучшая БСВ при ранней АТГСК

Однако ранняя трансплантация (менее 1 года от начала индукционной терапии) предпочтительнее поздней, т. к. уменьшает токсичность алкилирующих цитостатиков и вероятность повреждения АТГСК. К тому же у пациентов с ранней АТГСК качество жизни лучше.

Барт Барлоги в университете Арканзаса впервые применил **двойную АТГСК** в качестве системной терапии ММ в своей программе Total Therapy I; ПР была достигнута у 41 % больных, медиана ОВ составляла 79 мес. [31]. IFM 94 было первым рандомизированным исследованием по сравнению эффективности одной и двойной АТГСК. Предполагаемая бессобытийная 7-летняя выживаемость после одной АТГСК составила 10 % по сравнению с 20 % после двойной АТГСК, соответственно наблюдалось и увеличение ОВ с 21 до 42 %. В целом данные указывают, что двойная АТГСК увеличивает безрецидивную выживаемость, в то время как влияние ее на ОВ различается в разных исследованиях [32–35].

Результаты программы Total Therapy II с применением талидомида и последующей двойной АТГСК показали увеличение частоты ПР до 60 % и улучшение 5-летней БСВ до 50 %. 10-летняя БСВ и ОВ пациентов, лечившихся по про-

грамме Total Therapy III с включением бортезомиба в индукционную и посттрансплантационную терапию (891 пациент), составили 18 и 23 % соответственно [36].

Два исследования [32, 33] показали, что двойная АТГСК наиболее эффективна и целесообразна у пациентов, не достигших ПР или пПР после первой АТГСК.

Другая стратегия, применяемая некоторыми исследователями для терапии ММ, — собирать СГКПК в количестве, достаточном для двух трансплантаций, но вторую АТГСК проводить при появлении признаков рецидива заболевания. В настоящее время еще недостаточно данных для суждения о целесообразности подобного подхода.

Сравнение эффективности одной и двойной АТГСК, по данным рандомизированных исследований, представлено в табл. 6.

Использование мелфалана в дозе более 200 мг/м² до АТГСК ограничивается развитием тяжелых мукозитов. Использование мелфалана в дозе 240–300 мг/м² совместно с амифостином снижает риск развития мукозитов III–IV степени токсичности и повышает частоту ПР после одной АТГСК до 60 %. Наиболее приемлемой дозой в данном случае некоторые исследователи считают 280 мг/м² [41].

Введение новых препаратов в режимы кондиционирования

Использование новых препаратов в сочетании с высокими дозами мелфалана в качестве режима кондиционирования перед АТГСК в настоящее время еще недостаточно изучено. По данным Б. Барлоги, добавление бортезомиба в режим кондиционирования увеличивает частоту ПР [42].

Поддерживающая терапия

Интерферон в качестве поддерживающей терапии использовался во многих исследованиях. Результаты длительного наблюдения показали, что он не может быть рекомендован в качестве стандартной поддерживающей терапии из-за токсичности и недостаточной эффективности. Исследования не продемонстрировали увеличения беспродовисивной (БПВ) и ОВ пациентов, получавших в качестве поддерживающей терапии интерферон-α [43]. Поддерживающая терапия талидомидом и памидронатом после высокодозной терапии может увеличивать продолжительность полученного ответа и уменьшать выраженность остеодеструктивного синдрома [44]. В исследовании IFM сравнивались три группы пациентов после АТГСК: пациенты первой группы не получали поддерживающей терапии, пациенты второй группы получали поддерживающую терапию только памидронатом, и пациенты третьей группы получали талидомид в сочетании с памидронатом. В этом исследовании было показано, что 3-летняя БПВ была значительно выше в третьей группе (56 %) по сравнению со второй (37 %) и первой группами (34 %).

Группа исследователей из Университета Арканзаса (США) впервые использовала повторные курсы миелосу-

Таблица 6. Рандомизированные исследования по сравнению эффективности одной и двойной АТГСК

Исследование	Число пациентов	Режимы кондиционирования 1 и 2 АТГСК	ПР, % (одна/две)	ОВ, % (одна/две)	БСВ, % (одна/две)	Срок наблюдения, мес.	Возраст пациентов, лет
IFM-04 [37]	399	Мелфалан 140 мг/м ² + TOT и мелфалан 140 мг/м ²	42/50	25/30	48/58	75	< 60
HOVON 94 [35]	354	Мелфалан 140 мг/м ² и циклофосфан 120 мг/кг + TOT	13/28	20/22	55/50	56	< 63
GMMG 03 [38]	261	Мелфалан 200 мг/м ² + мелфалан 200 мг/м ²	—	23/29	Нет разницы	—	60
MAG 96 [39]	287	Мелфалан 140 мг/м ² + этопозид + циклофосфан + TOT и мелфалан 140 мг/м ² + мелфалан 140 мг/м ² + TOT	38/37	31/33	48/72	52	56
Bologna [40]	228	Мелфалан 200 мг/м ² + мелфалан 200 мг/м ² + бусульфид 12 мг/кг	35/48	22/35	59/73	55	60

прессивной терапии после АТГСК. Программа Total Therapy II включала индукцию ремиссии с последовательным использованием VAD, DCEP (дексаметазон, циклофосфамид, этопозид, цисплатин) и CAD (циклофосфамид, доксорубин, дексаметазон) с или без талидомида с последующей двойной АТГСК и консолидирующей терапией по схеме DCEP и CAD и поддержкой интерфероном. Она показала эффективность подобного лечения. Частота ПР или пПР была 80 % с увеличением БПВ и ОВ по сравнению с программой Total Therapy I у пациентов без делеции хромосомы 13 и гиподиплоидии [45, 46]. Результаты Total Therapy II показали большую частоту достижения ПР и увеличение продолжительности БПВ при использовании талидомида. Однако улучшения ОВ не наблюдалось, а пациенты, получавшие талидомид, имели худшую выживаемость на фоне рецидива. Важной находкой было выявление новой неблагоприятной цитогенетической поломки — 1q21 [47].

Новые препараты были введены в посттрансплантационную терапию в программе Total Therapy III, включавшую VDT-PAGE (бортезомиб, дексаметазон, талидомид, цисплатин, доксорубин, циклофосфамид, этопозид) и VDT (бортезомиб, дексаметазон, талидомид) после АТГСК [48]. Результаты этого исследования показали, что добавление бортезомиба способно преодолеть негативное влияние делеции хромосомы 13 и улучшить эффект терапии больных из группы высокого риска — с t(4;14) и 1q21 [49].

В настоящее время продолжают клинические исследования по изучению эффективности различной поддерживающей терапии после АТГСК. В исследовании NOVON-65/GMMG-HD4 сравнивается эффективность посттрансплантационной терапии талидомидом и бортезомибом [24]. Эффективность леналидомида в качестве посттрансплантационной поддерживающей терапии изучается сейчас во многих клинических исследованиях.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

В исследование вошли пациенты с ММ, лечившиеся в отделении трансплантации костного мозга для взрослых Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. В протокол включались больные с верифицированным диагнозом ММ I–III стадии в возрасте до 61 года и с отсутствием тяжелой сердечной недостаточности III–IV функционального класса, печеночной и почечной недостаточности и креатинином сыворотки крови менее 200 мкмоль/л.

Диагноз ММ ставился на основании международных критериев, эффективность терапии определялась по критериям EBMT.

АТГСК была выполнена у 60 пациентов, из них у 45 — одна АТГСК и у 15 — двойная АТГСК.

IA стадия ММ была у 5 больных, IIA — у 14, IIIB — у 1, IIIA — у 34 и IIIB — у 5 больных. У 32 пациентов была выявлена ММ IgG, у 14 — ММ IgA, у 11 — ММ Бенс-Джонса, у 1 — биклональная ММ, у 2 пациентов иммунологический вариант не был верифицирован.

По возрасту пациенты распределялись следующим образом: моложе 40 лет — 5 пациентов, от 40 до 55 лет — 33 пациента, старше 55 лет — 22 пациента.

В качестве индукционной терапии пациенты получали следующие режимы: схема VAD-D-D (винкристин, доксорубин 96-часовая в/в инфузия и дексаметазон) в количестве 4–6 курсов была применена у 32 больных; идарубин + дексаметазон — у 6; схема PAD (велкейд, доксорубин, дексаметазон) — у 10; схема VD (велкейд, дексаметазон) — у 5;

12 пациентов, лечившихся на начальных этапах в других учреждениях, получали другие схемы (CVAD, M2, MP, CGVP).

В качестве индукции ремиссии 11 пациентов получали две линии ХТ и более.

Пациентам, ответившим на индукционную терапию или интенсификацию, проводился аферез СГКПК после мобилизации колониестимулирующего фактора.

По окончании индукционной терапии 38 пациентов получали в качестве интенсификации следующие схемы: DexamBEAM (15 больных), высокие дозы циклофосфана (20 больных), IEV (2 больных), EDAP (1 больной). АТГСК по возможности собирались в количестве, достаточном для двух трансплантаций. Эффективность афереза контролировалась по количеству собранных CD34⁺-клеток.

В качестве режима кондиционирования первой трансплантации все пациенты получали высокие дозы мелфалана: 200 мг/м² — 44 пациента, 180 мг/м² — 9, 140 мг/м² — 5, 160 мг/м² — 2 больных. Режим кондиционирования при второй трансплантации у всех больных включал мелфалан 200 мг/м².

Результаты трансплантации

Из 45 пациентов, получивших одну АТГСК, эффект был оценен у 44.

Одна пациентка умерла в первые 30 дней после трансплантации от присоединившейся инфекции.

Среди больных, получавших в качестве индукционной терапии схему VAD-D-D, у 14 достигнута ПР или пПР, у 10 — частичный ответ, у 8 больных отмечалась прогрессия заболевания. Индукционную терапию по схеме идарубин + дексаметазон получили 6 пациентов: у 2 больных достигнута ПР или пПР, у 3 — частичный ответ, прогрессия заболевания наблюдалась у 1 пациента. 3 больных, получавших в качестве индукционной терапии схему PAD, достигли ПР или пПР, 6 — частичного ответа, у 1 больного наблюдалась стабилизация заболевания. Из 5 пациентов, проходивших терапию VD, у 4 достигнута пПР, у 1 наблюдалась прогрессия заболевания.

При рестадировании спустя 2 мес. после первой АТГСК у 45 больных была констатирована ПР или пПР; у троих пациентов, ответивших на индукционную терапию, но потерявших ответ и находившихся на момент трансплантации в стадии прогрессии заболевания, также была достигнута пПР; у 8 пациентов наблюдался частичный ответ, у 2 — стабилизация заболевания.

Однако целью высокодозной ХТ с использованием АТГСК является не столько достижение ремиссии, сколько увеличение продолжительности жизни пациентов. На рис. 2 показана ОВ пациентов ММ после высокодозной терапии.

На рис. 2 видно, что 5-летняя ОВ больных составила 45 %, медиана ОВ — 55 мес.

Предположительная ОВ пациентов после одной АТГСК зависит от величины ответа на индукционную терапию. На рис. 3 показано, что 5-летняя ОВ пациентов, достигших по окончании индукционной терапии только стабилизации заболевания, не превышает 40 %, тогда как в группе пациентов, достигших частичного ответа или ПР либо пПР, она значительно выше — 60 и 48 % соответственно. Уменьшение ОВ в группе больных, достигших ПР или пПР, по сравнению с группой пациентов, достигших частичного ответа, видимо, связано с тем, что часть больных этой группы не получала интенсификации.

Об эффективности трансплантации костного мозга в гораздо большей степени можно судить, анализируя продолжительность БПВ пациентов.

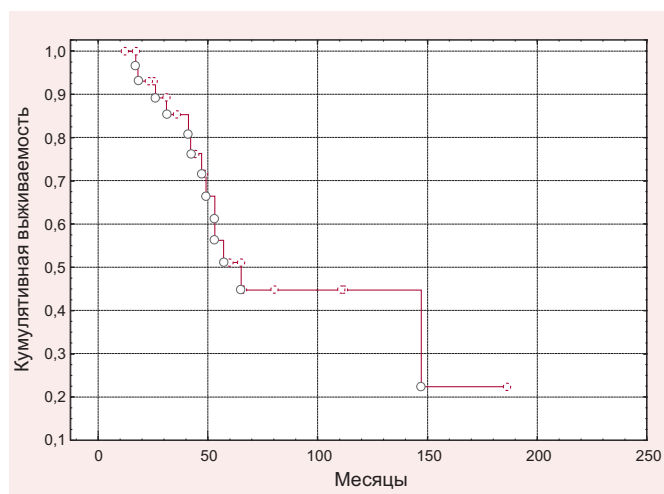


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов после одной АТГСК

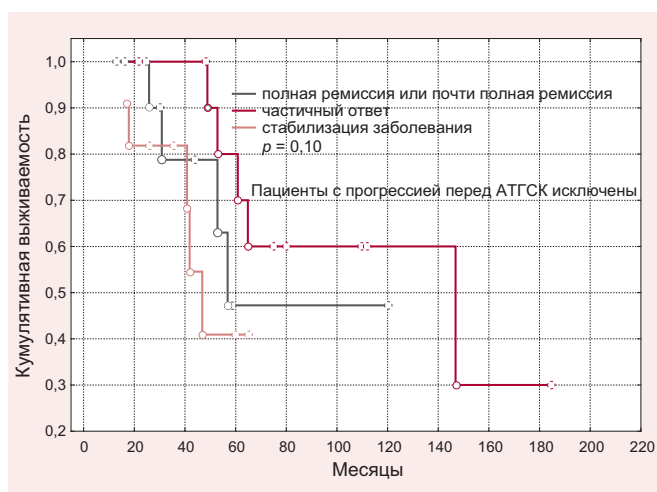


Рис. 3. Зависимость общей выживаемости пациентов после одной АТГСК от ответа на индукционную терапию

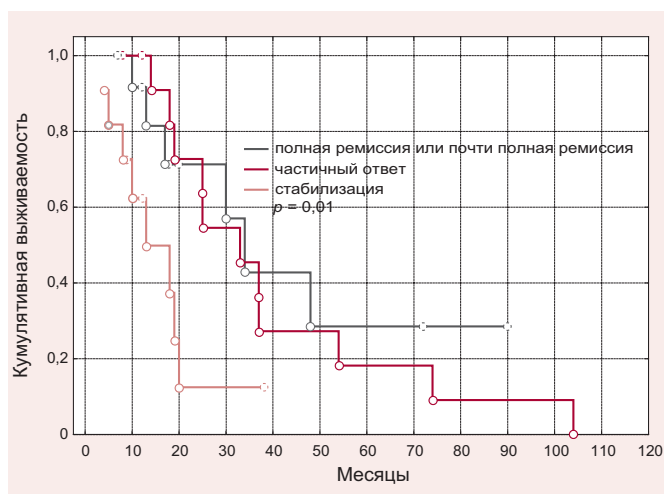


Рис. 4. Беспрогрессивная выживаемость после одной АТГСК в зависимости от ответа на индукционную терапию

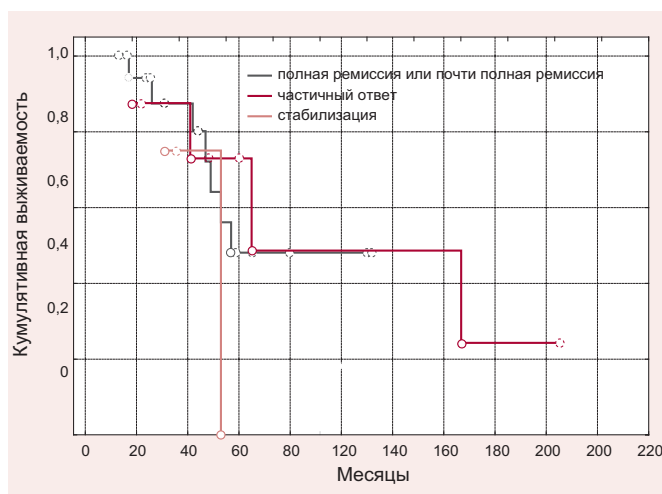


Рис. 5. Общая выживаемость после одной АТГСК в зависимости от состояния до трансплантации

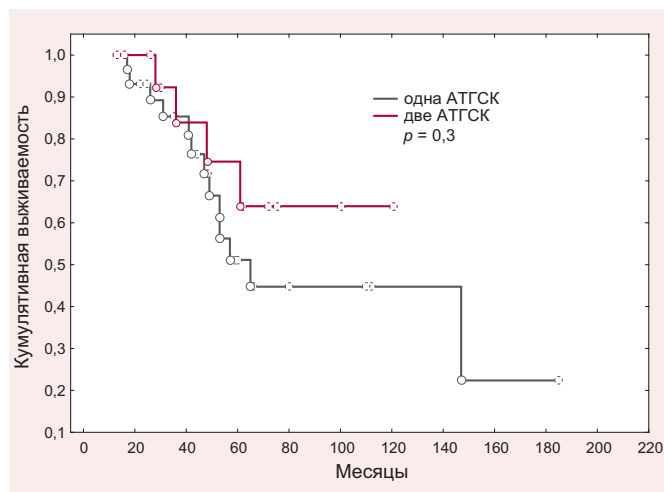


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов в зависимости от количества АТГСК

На рис. 4 видно, что медиана БПВ в группе пациентов, ответивших на индукционную терапию ПР или пПР, составляет 36 мес., в группе пациентов с частичным ответом — 33 мес., в группе пациентов со стабилизацией или прогрессией на фоне индукции ремиссии — 12 мес. Отсутствие значимых различий в первых двух группах пациентов можно объяснить тем, что больные, ответившие на индукционную терапию только частичной ремиссией, как правило, дополнительно по-

лучали 1 или 2 курса интенсификации в отличие от пациентов, достигших после индукционной терапии ПР или пПР.

Многие исследователи считают, что на продолжительность жизни пациента влияет не только ответ на индукционную терапию, но в еще большей степени ответ, полученный перед АТГСК. Наши данные также подтверждают это предположение.

На рис. 5 представлена ОВ пациентов в зависимости от величины ответа перед АТГСК. ОВ больных, ответивших на предшествующую терапию (индукцию ремиссии или интенсификацию), значительно превышала выживаемость больных, не ответивших на предшествующую терапию, т. е. имевших стабилизацию или прогрессию заболевания. 5-летняя ОВ в первых двух группах составила 48–49 %, тогда как в третьей группе 5-летняя ОВ равнялась 0.

В нашем исследовании двойную АТГСК получили 15 больных, что затрудняет статистический анализ этой группы пациентов, а также сравнение с пациентами после одной АТГСК.

Однако, как видно на рис. 6, ОВ пациентов после двух АТГСК была лучше по сравнению с выживаемостью пациентов после одной АТГСК: 5-летняя выживаемость в первой группе составила 63 %, во второй группе — 42 %. Различия не были статистически достоверными, что, вероятно, связано с различным количеством пациентов в группах.

БПВ пациентов в обеих группах была сравнима, что объясняется неоднородностью пациентов в группе с двойной трансплантацией. У части больных вторая АТГСК применя-

лась через 2–4 мес. после первой для консолидации полученного ответа. У части пациентов перед второй АТГСК имела прогрессия заболевания.

ВЫВОДЫ

Высокодозная ХТ с последующей АТГСК — эффективный метод лечения больных с впервые выявленной ММ.

Лучшие результаты наблюдаются у пациентов, ответивших на индукционную терапию, продолжительность жизни больных зависит от эффективности индукционной терапии и интенсификации, а также от момента получения фазы плато. Выживаемость пациентов, получивших АТГСК в период прогрессии заболевания, значительно хуже (5-летняя выживаемость равна 35 %) по сравнению с пациентами, имевшими на момент трансплантации частичный или полный ответ (50 %).

ОВ пациентов, получивших двойную АТГСК, выше по сравнению с пациентами, получившими одну АТГСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma/Intergroup Français du Myeloma. N. Engl. J. Med. 1996; 35: 91–7.
2. Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1875–83.
3. Blade J., Rosinol L., Suredia A. et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy. Long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. Blood 2005; 106: 3755–9.
4. Fermand J.P., Katsahian S., Divine M. et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in multiple myeloma patients aged 55–65 years: Long-term results of a randomized control trial from the Croup Myeloma-Autogrefe. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 9227–33.
5. Alexanian R., Weber D., Delasalle K. Clinical outcomes with intensive therapy for patients with primary resistant multiple myeloma. Haematologica 2004; 34: 229–34.
6. Singhal S., Powles R., Sirohi B. et al. Response to induction chemotherapy is not essential to obtain survival benefit from high-dose melphalan and autotransplantation in myeloma. Haematologica 2002; 30: 673–9.
7. Kumar S., Lacy M.Q., Dispenzieri A. et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. Haematologica 2004; 34: 161–7.
8. Barlogie B., Tucker S., Alexanian R. Vad-based regimes as treatment for multiple myeloma. Am. J. Hematol. 1990; 33: 86–9.
9. Richardson P., Mitsiades C., Laubach J. et al. Realizing the Anticancer Potential of Proteasome Inhibition: The Clinical Development of Bortezomib and Second-generation Proteasome Inhibitors. Blood 2008; 112: Abstract 92.
10. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D.H. et al. Thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (E1A00): Results of a phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. Blood 2004; 104: 63a.
11. Cavenagh J., Popat R., Curry N. et al. PAD combination therapy (PS-34-1/bortezomib, adriamycin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. Blood 2004; 104: 413a.
12. Harousseau J.L., Attal M., Lelou X. et al. Bortezomib (Velcade) plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Preliminary results of an IFM phase II study. Blood 2004; 104: 416a.
13. Wang M., Delasalle K., Giral S. et al. Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib-thalidomide-dexamethasone followed by early intensive therapy. Blood 2005; 106: 231a.
14. Jagannath S., Durie B.G., Wolf J. et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2005; 129: 776–83.
15. Richardson P., Chanan-Khan A., Schlossman R. et al. A multicenter phase II trial of bortezomib in patients with previously untreated multiple myeloma. Blood 2005; 106: 716a.
16. Barlogie B., Tricot G., Rasmussen E. et al. Total therapy 3 (TT3) incorporating Velcade into upfront management of multiple myeloma. Blood 2005; 106.
17. Rajkumar S.V., Hayman S.R., Lacy M.Q. et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. Blood 2005; 106: 4050–3.
18. 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. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 431–6.
19. Goldschmidt H., Sonneveld P., Breitkreuz I. et al. HOVON 50/GMMG-HD3-Trial: Phase III study on the effect of thalidomide combined with high dose melphalan in myeloma patients up to 65 y. Blood 2005; 106.
20. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. et al. Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2008; 112(11): Abstract 158.
21. Lokhorst Henk M., Schmidt-Wolf I., Sonneveld P. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. Haematologica 2008; 93: 124–7.
22. Macro M., Divine M., Uzunhan Y. Blood 2006; 108 (abstract 57), updated data from ASH 2006.
23. Morgan G., Davies F.E., Owen R.G. et al. Thalidomide Combinations Improve Response Rates; Results from the MRC IX Study. Blood 2007; 110: Abstract 3593.
24. Sonneveld P., van der Holt B., Schmidt-Wolf I.G.H. et al. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). Blood 2008; 112(11): Abstract 653.
25. Hari P., Pasquini M., Vesole D. et al. New questions about transplantation in multiple myeloma. Oncology 2005; 20: 10.
26. Chang H., Qi X.Y., Samiee S. et al. Genetic risk identifies multiple myeloma patients who do not benefit from autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transpl. 2005; Aug 22.
27. Harousseau J.L., Milpied N., Laporte J.P. Double-Intensive Therapy in High-Risk Multiple Myeloma. Blood 1992; 79: 2827–83.
28. Fermand J.P., Chevret S., Ravaud P. High-dose chemoradiotherapy and autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a phase II trial involving 63 patients. Blood 1998; 92(9): 3131–6.
29. Alegre A., Björkstrand B., Ljungman P. Bone marrow transplantation in multiple myeloma: Current Opinion. Bone Marrow Transpl. 1998; 21: 133–40.
30. Kumar A., Kharfan-Dabaja M.A., Glasmacher A. Tandem Versus Single Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. J. Natl. Cancer Inst. 2009; 101(2): 100–6.
31. Barlogie B., Shaughnessy J., Tricot G. et al. Treatment of multiple myeloma. Blood 2004; 103: 20–32.
32. Fermand J.P., Alberti C., Marolleau J. Single versus tandem autotransplantation (HDT) supported with autologous stem cell transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma. Hematol J. 2003; 4(Suppl.): 559–60.
33. Cavo M., Zamagni E., Celliri C. et al. Single versus tandem autologous transplants in multiple myeloma: Italian experience. Hematol J. 2003; 4: 60.
34. Goldschmidt H. Single vs. double high-dose therapy in multiple myeloma: second analysis of the GMMG-HD2 trial. Haematologica 2005; 90(s1): 38.
35. Sonneveld P., van der Holt B., Segeren C. Intensive versus double intensive therapy in untreated multiple myeloma: updated analysis of the randomized phase III study HOVON 24 MM. Blood 2004; 104: 271a.
36. Tricot G., Rasmussen E., Anaissies E. et al. Total therapy II for multiple myeloma; Thalidomide effects superior complete response and event-free survival; similar overall survival linked to shorter post-relapse survival. Blood 2005; 106: 127a.
37. Attal M., Harousseau J.-L., Facon T. Single vs. double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. New Engl. J. Med. 2003; 349: 2495–502.
38. Goldschmidt H., Sonneveld P., Cremer F.W. Single vs double high-dose therapy in multiple myeloma: Second analysis of the GMMG-HD2 trial. Haematol. 2005; 90: 38.
39. Fermand J.P., Chevret S., Ravaud P. High dose therapy supported with autologous blood stem cell transplantation multiple myeloma. Haematol. 2005; 90: 40.
40. Cavo M., Celliri C., Zamagni. Update on high dose therapy — Italian studies. Haematol. 2005; 90: 39.
41. Reece D.E., Vesole D., Flomberg N. Intensive therapy with high-dose melphalan 280 mg/m plus amifostine cytoprotection and ASCT as part of initial therapy in patients with multiple myeloma. Blood 2002; 100: 432a.
42. Holmig K., Stover J., Talamo G. Addition of bortezomib to high-dose melphalan as an effective conditioning regimen with autologous stem cell support in multiple myeloma. Blood 2004; 104: 266a.
43. Moreau P., Garban F., Facon T. Preliminary results of IFM 9903 and IFM 9904 comparing autologous followed by miniallo-transplantation and double autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. Blood 2003; 102: 43a.
44. Barlogie B., Kyle R., Anderson K. Comparable survival in employing Mel 140 mg/m² + TBI 12 Gy autotransplants versus standard dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon maintenance: results of Intergroup trial S 9321. Blood 2003; 102: 42a.
45. Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. et al. Maintenance treatment with thalidomide after autologous transplantation for myeloma: first analysis of a prospective randomized study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 99 02). Blood 2004; 104(11): Abstract 535.
46. Barlogie B., Shaughnessy J., Tricot G. Treatment of multiple myeloma. Blood 2004; 103: 20–32.
47. Barlogie B., Tricot G., Shaughnessy J. Results of total therapy II (TT2) a phase III randomized trial, to determine the role of thalidomide in upfront management of multiple myeloma. Proc. Am. Soc. Oncol. 2005; 24: 560s.
48. Barlogie B., Holmig K., Zangari. Total therapy III (TT3) for newly diagnosed myeloma, incorporating Velcade into remission with efficacy DT PAGE: early results. Blood 2004; 104: 156a.
49. Jagannath S., Richardson P.G., Sonneveld P. Bortezomib appears to overcome poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. Proc. Am. Soc. Oncol. 2005; 24: 560s.

Профилактические режимы ведения больных и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга

С.Н. Абдусаламов, К.Н. Мелкова, Н.В. Горбунова, Т.З. Чернявская

Protective environment, preventative care and approaches to optimizing supportive care after bone marrow transplantation

S.N. Abdusalamov, K.N. Melkova, N.V. Gorbunova, T.Z. Chernyavskaya

SUMMARY

The paper analyses the literature data, as well as author's own experience of the influence of protective environment and preventative care for incidence of complications after haematopoietic cell transplantation (HCT). By using their own large material (181 HCT) authors have shown that preventative care and optimization of drug management could substantially reduce the necessity in intensive care and improve outcomes.

Keywords

stem cell transplantation, protective environment, preventative care, intensity of supportive care.

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

Контакты: sergeyhome@mail.ru

Принято в печать: 15 марта 2010 г.

РЕФЕРАТ

В статье приведены литературные и проанализированы собственные данные о роли профилактических режимов ведения больных для предотвращения осложнений после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). На значительном собственном материале (181 трансплантация) показано, что внедрение профилактических режимов ведения больных в сочетании с оптимизацией лекарственной терапии приводит к значительному сокращению потребности в интенсификации сопроводительной терапии и существенному улучшению исходов ТГСК.

Ключевые слова

трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, профилактические режимы ведения больных, интенсивная сопроводительная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящей статье мы остановимся на некоторых разработанных и внедренных методиках оптимизации сопроводительной интенсивной терапии [1] для профилактики и лечения инфекционных осложнений в посттрансплантационный период, вклад которых в структуру посттрансплантационной летальности до настоящего времени остается значительным.

У больных с онкологическими заболеваниями, получивших химиолучевую терапию, закономерно возникают иммуносупрессия различной степени тяжести и нейтропения вплоть до длительного агранулоцитоза. Цитостатики, инъекции, венозные катетеры повреждают так называемые анатомические барьеры больного (кожу, слизистые оболочки полости рта, ЖКТ, трахеи и бронхов), в результате чего различные микроорганизмы достаточно легко проникают в организм пациента, вызывая развитие тяжелых инфекционных осложнений (сепсис, пневмония и т. д.), служащих одной из причин летальных исходов у таких больных. Тяжесть и частота возникновения инфекционного процесса зависят от глубины

нейтропии (менее $500 \times 10^9/\text{л}$ и, особенно, ниже $100 \times 10^9/\text{л}$) и ее продолжительности (более 10 дней) [2–5]. Так, например, после аллогенных трансплантаций костного мозга инфекции различной степени тяжести имеют около 75 % пациентов [6, 7].

Возбудитель потенциально смертельной инфекции может попасть в организм больного экзогенным (с вдыхаемым воздухом, водой из водопровода, пищей, при контакте с предметами мебели и медицинским оборудованием, руками или одеждой родственников или медицинского персонала и т. п.) или эндогенным путем (собственная флора ЖКТ, кожи) [8]. Микроорганизмы, колонизирующие отделение стационара, которые через некоторое время после госпитализации пациента начинают определяться в его собственной флоре, служат причиной более 50 % всех инфекционных осложнений (госпитальная инфекция) [9].

Для уменьшения частоты инфекционных осложнений в период агранулоцитоза и иммуносупрессии лечение таких больных осуществляют, используя особые защитные условия и выполняя определенные мероприятия, т. е. обеспечивая профилактический

режим ведения больного [5]. Мероприятия профилактических режимов разрабатываются на основе стандартных правил асептики, антисептики и эргономики с учетом требований Минздравсоцразвития РФ и рекомендаций литературы [4, 5, 10–12] и могут различаться в разных центрах.

Профилактический режим ведения больного в рассматриваемых клинических ситуациях обычно включает:

- асептический режим содержания пациента с выполнением правил «обратной изоляции» (reverse-barrier) [5], который принципиально отличается от «изоляции при инфекционных заболеваниях», т. к. целью является не изолировать источник инфекции, а, наоборот, исключить возможность заражения пациента от внешних источников;
- меры по снижению микробной контаминации пациента;
- правила работы с венозными катетерами;
- медикаментозную профилактику инфекции (противомикробные препараты, колониестимулирующие факторы (Г-КСФ), иммуноглобулины и др.).

Также важный аспект деятельности отделения — рациональная антибактериальная терапия инфекций у пациентов с нейтропенией.

Применение профилактического режима ведения больного с выполнением правил «обратной изоляции» предусматривает госпитализацию в палату-изолятор и соблюдение всех правил режима еще до начала лечения с целью уменьшить возможность контаминации больничной флорой. Ре-

жим отменяется после стойкого восстановления показателей гранулоцитопоза (нейтрофилы более $1000 \times 10^9/\text{л}$ не менее чем в двух последовательных анализах). Асептический режим подразумевает строгую изоляцию, соблюдение мер профилактики для минимизации возможности воздушной инфекции (*airborne organisms*). В палатах поддерживаются условия чистоты воздуха по классу 0, в зале — по классу 2. «Чистая» зона создается за счет однонаправленного (ламинарного) вертикального или горизонтального потока воздуха, который подается от HEPA-фильтров, обеспечивающих его стерилизующую фильтрацию. Разделение помещений палат и зала «чистой» зоны осуществляется перепадом давления; чистота воздуха в «чистой» и соседней зонах обеспечивается не однонаправленным (турбулентным) потоком воздуха, прошедшим очистку фильтрами. В табл. 1–5 представлены нормативы, касающиеся микробной обсемененности, и некоторые требования к асептическому профилактическому режиму ведения больных [10, 13]. Для защиты от экзогенной инфекции предусматривается применение специального комплекса ограничительных мероприятий, в т. ч. соблюдение персоналом всех правил работы в операционной и в каждой палате в отдельности. Техника работы медицинского персонала уменьшает возможность передачи флоры от пациента к пациенту и от персонала к пациенту.

Медикаментозная профилактика инфекции у пациентов с нейтропенией — один из важных компонентов профилактического режима. В литературе описано сокращение часто-

Таблица 1. Характеристика используемых помещений и зон асептического блока

Класс помещения	Зоны асептического блока	Предельно допустимое число КОЕ в 1 м ³ воздуха	Предельно допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха		Класс помещения по	
			≥ 0,5 мкм	≥ 5 мкм	ГОСТ Р 50766-95	ИСО 14644-1
0	Асептическая палата	1	3500	30	P 5 (100)	ИСО-5
1	—	10	35 000	300	P 6 (1000)	ИСО-6
2	Зал и рабочий отсек «белой» зоны	100	350 000	3000	P 7 (10 000)	ИСО-7
3	Помещения «серой» зоны	500	3 500 000	30 000	P 8 (100 000)	ИСО-8

Таблица 2. Допустимое количество микробной обсемененности воздуха асептического отделения (в условиях 50-кратного воздухообмена в час)

Место отбора проб	Условия работы	Общее кол-во микроорганизмов в 1 м ³ воздуха	Кол-во <i>St. aureus</i> в 250 л воздуха	Кол-во грамотрицательных микроорганизмов в 1 м ³ воздуха
Асептические палаты	До помещения больного	≤ 50	0	0
	Во время пребывания больного	≤ 250	≤ 2	≤ 2
Процедурная	До начала работы	≤ 50	0	0
	Во время работы	≤ 200	0	0
Коридор асептического отделения	До начала работы	≤ 100	0	0
	Во время работы	≤ 350	≤ 4	0

Таблица 3. Допустимое количество микробной обсемененности воздуха асептического отделения (в условиях 300-кратного воздухообмена в час)

Место отбора проб	Условия работы	Общее кол-во микроорганизмов в 1 м ³ воздуха	Кол-во <i>St. aureus</i> в 250 л воздуха	Кол-во грамотрицательных микроорганизмов в 1 м ³ воздуха
Асептические палаты	До помещения больного	≤ 20	0	0
	Во время пребывания больного	≤ 50	0	0
Процедурная	До начала работы	≤ 25	0	0
	Во время работы	≤ 55	0	0
Коридор асептического отделения	До начала работы	≤ 30	0	0
	Во время работы	≤ 60	0	0

Таблица 4. Допустимое количество микробной обсемененности постельного и нательного белья в асептических палатах

Условия работы	Общее кол-во микроорганизмов на отпечатке 4 см ²	Кол-во <i>St. aureus</i> на отпечатке 4 см ²	Кол-во грамотрицательных микроорганизмов на отпечатке 4 см ²
До помещения больного в палату	0	0	0
Во время пребывания больного в палате (через 4–5 ч)	≤ 10	≤ 3–5	≤ 1–2

Таблица 5. Требования к соблюдению асептического режима

Требования к помещению	Размещение пациента в отдельной специально оборудованной палате Уборка в палатах-изоляторах по особым правилам, описанным в инструкциях, прилагающихся к палатам Контроль работы систем очистки воздуха в соответствии с регламентом контроля и обслуживания оборудования Применение внутри палаты светильников закрытого типа, способных выдерживать санитарную обработку дезинфицирующими средствами Не разрешается наличие комнатных растений и срезанных цветов на территории всего отделения (риск аспергиллеза)
Правила санитарного контроля	Мебель, элементы обстановки, тонометр и фонендоскоп, инвентарь для уборки палаты и др. должны быть маркированы (№ палаты), в других помещениях не используются Все предметы, вносимые в палату, подвергаются антисептической обработке (стерилизации) Для пациента используется только стерильное постельное и нательное белье Смена белья осуществляется по необходимости, но не менее 1 раза в сутки
Техника работы медицинского персонала и ограничение контактов	При необходимости входа в палату медицинский персонал надевает стерильную спецодежду и соблюдает правила работы в операционной Передняя стенка палаты конструктивно позволяет осуществлять большую часть работы с пациентом без непосредственного контакта и входа в палату Исключаются контакты с другими пациентами В отделение не допускаются посетители (включая медперсонал) в верхней одежде и без сменной обуви Сотрудники переодеваются в больничную форму вне отделения (специальная раздевалка) Для пациентов, которым разрешены прогулки, при выходе из отделения (вне его) организуется гардеробная для хранения прогулочной и больничной одежды и обуви Посещения и встреча родственников больных с медицинским персоналом проводятся вне отделения
Меры по снижению микробной контаминации пациента	Частое мытье рук антисептическим мылом Ежедневные протирание кожи всего тела раствором октенисепта (200 мл на обработку) Полоскание рта после каждого приема пищи и на ночь раствором октенисепта Пациенту рекомендуется использовать только мягкую зубную щетку Туалет промежности — после стула 0,01–0,02% раствором калия перманганата (розовый), или 0,05% водным раствором хлоргексидина, или октенисептом
Низкомикробная диета	Исключить прием свежих овощей и фруктов Разрешается употребление воды только кипяченой; минеральную, питьевую в бутылках, напитки фабричного производства употреблять не разрешается Кипяченую воду, если она хранится в бутылке или графине с крышкой, можно использовать в течение суток после кипячения Молочные продукты можно использовать в течение суток после вскрытия упаковки при условии хранения в холодильнике в закрытом виде Строжайше запрещены молотый перец и другие молотые пряности, а также чай «в пакетиках» (пути передачи грибковой инфекции)
Бактериологический контроль палаты-изолятора, отделения и персонала	Один раз в месяц выполняется забор проб воздуха аппаратом Кротова или методом седиментации (см. табл. 6) и последующий бактериологический анализ проб воздуха в палате, тамбуре, санузле, коридоре напротив палаты Ежемесячно выполняются смывы (см. табл. 6) с поверхностей предметов в палате (обязательно ручки дверей, стетоскоп, стойка для системы в/в введения, перфузионный насос), с носика крана умывальника, из флакона с жидким мылом, из слива раковины (контролируется контаминация синегнойной палочкой) В день забора проб воздуха выполняется выборочный бактериологический контроль контаминации медицинского персонала (посевы с рук, со слизистой носа, глотки)

Таблица 6. Правила взятия проб для бактериологического контроля

Пробы воздуха (аппарат Кротова)	Для определения общего содержания микроорганизмов в 1 м³ через аппарат пропускают 100 л воздуха со скоростью 25 л/мин (4 мин), для определения золотистого стафилококка — 250 л воздуха (10 мин). Содержимое воздуха аппаратом Кротова фиксируется на 2% питательном агаре, для плесневых грибов — на среде Сабуро, для золотистого стафилококка — на желточно-солевом агаре. Через сутки инкубации при температуре 37 °С проводят подсчет числа выросших колоний на средах в чашках Петри на 1 м³ воздуха. Подозрительные колонии подвергают дальнейшему исследованию. Данные по микробной контаминации воздуха приведены в табл. 1–4
Пробы воздуха (метод седиментации)	На рабочий стол помещают две чашки Петри с 2% питательным агаром и открывают их на 15 мин. Через 2 сут инкубации при температуре 37 °С проводят подсчет числа выросших колоний на средах. Допускается рост не более 3 колоний на чашке
Смывы с поверхностей	Смывы проводят стерильным ватным тампоном на палочках, погруженных в пробки с 5 мл стерильной 1% пептонной водой. Влажным тампоном выполняют смыв с площади не менее 100 см², тщательно протирая поверхность. Тампон помещают обратно в пробирку с 1% пептонной водой. Из каждой отобранной пробы проводят посев непосредственно влажным тампоном на чашку Петри с желточно-солевым агаром. Для выделения золотистого стафилококка 0,5 мл смывной жидкости засевают в 0,5 мл бульона. Для выявления энтеробактерий и <i>P. aeruginosa</i> посев проводят из пробирок после инкубации в течение 18–20 ч при температуре 37 °С на среду Эндо

ты инфекционных осложнений у больных с нейтропенией в результате раннего (до возникновения лихорадки) назначения противомикробных препаратов. Однако преимущество профилактического назначения антибиотиков широкого спектра действия нивелируется токсичностью, ростом резистентности и вторичной микозной инфекцией. Наибольшую опасность представляет формирование резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов [8]. Наиболее высок риск развития резистентных инфекций у больных с выраженным агранулоцитозом (< 100/мкл), поражением кожи и слизистых оболочек, длительной катетеризацией центральных вен, иммунными нарушениями и воспалительными процессами, имплантатами, поражением периодонта, а также у лиц, перенесших (незадол-

го до начала химиотерапии) хирургическое лечение по поводу стоматологических заболеваний. К факторам риска могут относиться также индивидуальные особенности пациента.

Антибактериальная профилактика при нейтропении проводится чаще всего триметопримом/сульфаметоксазолом и фторхинолонами. Триметоприм/сульфаметоксазол показал свою эффективность, снижая частоту инфекционных осложнений, преимущественно в группе пациентов с острыми лейкозами и длительной (> 2 нед.) цитопенией. Важно, что этот препарат не обладает активностью в отношении синегнойной палочки, однако его применение высокоэффективно для профилактики пневмоцистной пневмонии, независимо от содержания нейтрофилов в периферической крови.

Пациентам, имеющим относительно высокий риск развития пневмоцистной пневмонии (с ВИЧ-инфекцией, после аллогенной трансплантации костного мозга, при лечении пуриновыми аналогами и др.), показано профилактическое применение триметоприма/сульфаметоксазола. Осложнениями такой профилактики является формирование резистентных штаммов, кандидоз слизистых оболочек ротовой полости, иногда — миелосупрессия.

Применение фторхинолонов для профилактики нейтропнической инфекции не менее эффективно, чем использование триметоприма/сульфаметоксазола. Этот режим активно применяется в онкологической и онкогематологической практике по сегодняшний день. В ряде клиник у больных с нейтропенией для профилактики инфекции используют фторхинолоны III и IV поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин) с большей активностью против грамположительных микроорганизмов. Фторхинолоны нельзя применять для профилактики у детей до 12 лет, в стационарах, где ранее выявлялись резистентные к этому препарату штаммы, а также в случае включения фторхинолонов в схемы эмпирической терапии фебрильной нейтропении.

Ванкомицин, применяемый парентерально, несмотря на свою высокую эффективность для профилактики грамположительных инфекций, особенно катетер-ассоциированных, не может быть рекомендован для профилактики (в т. ч. в сочетании с фторхинолонами) из-за высокого риска селекции резистентных штаммов. По этой же причине нецелесообразно включать в схемы профилактики линезолид, который к тому же может провоцировать миелосупрессию.

Таким образом, для пациентов, у которых прогнозируется развитие глубокой нейтропении ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) продолжительностью 7 дней и более, в качестве антибиотико-профилактики рекомендовано применение фторхинолонов в монорежиме. Больным, у которых прогнозируется кратковременная (< 7 дней) и/или неглубокая нейтропения, профилактическое использование антимикробных препаратов не показано [14].

Вопрос о проведении **противомикозной профилактики** особенно актуален в связи с ростом частоты микозов, а также сложностями их диагностики и лечения. Рекомендовано обязательное профилактическое применение антимикотиков только для пациентов с аллогенной трансплантацией костного мозга, а также в курсах индукции при острых лейкозах и миелодиспластическом синдроме [14]. В данном случае профилактика приводит к снижению частоты как поверхностных, так и глубоких микозов и уменьшает связанную с ними летальность. В остальных случаях рутинное профилактическое использование антимикотиков (флуконазола, итраконазола, малых доз амфотерицина В, вориконазола) не рекомендуется. После аутологичной трансплантации противогрибковая профилактика инвазивного кандидоза проводится только при развитии мукозита. Первичной лекарственной профилактики аспергиллеза не существует. У пациентов с документированным аспергиллезом в анамнезе интенсивная химиотерапия проводится на фоне профилактического применения вориконазола (вторичная профилактика). У пациентов после аллогенных ТГСК в случае развития острой реакции «трансплантат против хозяина» II–IV степени проводится профилактика позаконазолом [14]. Необходимо отметить, что профилактика азолами может привести к селекции высокорезистентных штаммов дрожжеподобных грибов, таких как *Candida krusei* [15].

Профилактика вирусной инфекции у больных с нейтропенией обычно не выполняется. Исключение составляют пациенты, у которых в схемах химиотерапии применяются пуриновые аналоги (флударабин и т. п.). Также оправдан

профилактический режим назначения противовирусных препаратов для больных с ТГСК, имеющих в анамнезе герпесвирусную инфекцию. В большинстве случаев при отсутствии симптомов вирусной инфекции даже у пациентов с нейтропнической лихорадкой эмпирическая терапия противовирусными препаратами не показана. Лечение ацикловиrom проводится только при появлении симптомов поражения кожи или слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса или вирусом *varicella-zoster*. При этом, даже если сопутствующая вирусная инфекция не является причиной лихорадки, назначение ацикловира способствует процессу заживления поражений, которые служат входными воротами для бактерий и грибов. Так, у некоторых пациентов с гемобластомами, лихорадкой и нейтропенией, получавших ацикловир с целью лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, отмечалась более высокая эффективность терапии лихорадки, чем у пациентов, не лечившихся противовирусными препаратами [16]. Новые препараты, такие как валацикловир и фамцикловир, лучше адсорбируются после приема внутрь, чем ацикловир, и имеют более длительный период полувыведения.

Системная инфекция и болезни, вызванные цитомегаловирусом, редко являются причиной лихорадки у пациентов с нейтропенией. Исключение составляют больные, которым проводилась аллогенная трансплантация костного мозга. Для лечения цитомегаловирусной инфекции используется ганцикловир или фоскарнет.

Применение факторов роста и внутривенных иммуноглобулинов также иногда используется в комплексе профилактических мероприятий для снижения инфекционных осложнений. Гемопоэтические факторы роста (Г-КСФ, ГМ-КСФ) в качестве дополнительного лечения пациентов с нейтропнической лихорадкой способствуют сокращению продолжительности нейтропении, но не влияют на продолжительность лихорадки и потребность в антимикробных препаратах. Ни в одном исследовании не показано снижения летальности от инфекций при применении КСФ [17]. Использование гемопоэтических факторов роста может быть показано только в случае, когда предполагается ухудшение течения болезни и медленное восстановление гемопоэза. Назначение Г-КСФ при нейтропении может обсуждаться в случаях развития пневмонии, периодической артериальной гипотензии, тяжелых синуситов, системных микозов, сепсиса и связанной с ним полиорганной недостаточности. Лечение КСФ может быть показано пациентам с тяжелой нейтропенией на фоне инфекционных осложнений при отсутствии эффекта от адекватной эмпирической антимикробной терапии.

Введение внутривенного человеческого иммуноглобулина при проведении химиотерапевтического лечения показано больным с исходной гипогаммаглобулинемией (например, при множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе). Режим введения — 1 раз в неделю в дозе 300 мг/кг на 1 введение, начиная за сутки до курса химиотерапии или кондиционирования. В случае аллогенной трансплантации костного мозга доза иммуноглобулина составляет 500 мг/кг на 1 введение.

Антибактериальная терапия инфекционных посттрансплантационных осложнений у пациентов аналогична таковой при нейтропении. Общая тенденция к интенсификации химиотерапевтических программ (эскалация доз цитостатиков, сокращение интервала между курсами) приводит к значительному росту контингента больных с выраженной, часто достаточно продолжительной нейтропенией. Риск развития инфекционных осложнений возрастает уже при снижении уровня нейтрофилов в крови менее $1000 \times 10^9/\text{л}$ и зна-

чительно повышается при глубоком агранулоцитозе (менее $500 \times 10^9/\text{л}$ и, особенно, менее $100 \times 10^9/\text{л}$), а также при продолжительной нейтропении (более 2 нед.) [5].

Клинические признаки инфекции у пациентов с иммуносупрессией чаще всего отсутствуют или выражены минимально. В 50–70 % случаев единственным симптомом является повышение температуры тела, распознать локализацию инфекционного процесса можно не более чем у 30–40 % пациентов, а выделить и идентифицировать микроорганизмы (из крови или других диагностически значимых биосубстратов) — лишь в 20–25 % случаев [18]. Под терминами «нейтропеническая лихорадка» или «фебрильная нейтропения» подразумевается однократное повышение температуры тела более $38,3^\circ\text{C}$ или повышение выше 38°C в течение более 1 ч в период агранулоцитоза, не связанное с внешними причинами (например, введением пирогенных веществ) или очагом инфекции (например, пневмония) [5]. Таким образом, основой терапии инфекционных осложнений у больных с нейтропенией является эмпирическое назначение антибактериальных препаратов.

При выборе антимикробных средств в период миелотоксического агранулоцитоза обычно ориентируются на результаты ранее проведенных исследований, в которых были установлены возбудители инфекций, выделенные из крови, их чувствительность к антибиотикам. К типичным возбудителям лихорадки у пациентов с нейтропенией относятся грамположительные стафилококки — *S. aureus*, коагулаза-негативные *S. epidermidis*, зеленящие (*S. faecalis/faecium*, *Corynebacterium spp.*) и грамотрицательные микроорганизмы — *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* Грибковые инфекции чаще всего являются суперинфекциями, но иногда грибы (рода *Candida* или др.) могут быть первичными этиологическими агентами. Наиболее частая локализация очагов инфекции при нейтропении: легкие, кожа (в т. ч. места манипуляций — инъекций, установки катетеров и др.), ЖКТ (полость рта, глотка, нижняя треть пищевода, кишечник и прямая кишка), мочевые пути, промежность (включая перианальную область), придаточные пазухи носа.

Поскольку при нейтропении возможно быстрое прогрессирование инфекционного процесса, а срочная дифференциальная диагностика между ранними проявлениями бактериальных осложнений и неинфекционным процессом затруднена, эмпирическая антимикробная терапия должна быть начата немедленно у всех больных при развитии лихорадки в период агранулоцитоза. Пациентам с нейтропенией, без лихорадки, но имеющим признаки инфекции, также назначается эмпирическое лечение. Больной с нейтропенией без инфекционных осложнений или лихорадки в проведении антибактериальной терапии не нуждается.

Несмотря на многочисленные исследования, которые проводятся с 70-х годов прошлого века, до настоящего времени не предложено единого режима эмпирической антибактериальной терапии для пациентов с нейтропенической лихорадкой. Эмпирическое лечение может выполняться одним препаратом — монотерапия (цефепим, циластатин, меропенем) — либо сочетанием антибиотиков: аминогликозид + цефалоспорины широкого спектра (цефепим, цефтазидим) или аминогликозид + пенициллин, активный в отношении *Pseudomonas*, с ингибитором β -лактамаз.

При стабильном состоянии пациента оценка эффективности стандартно проводится на 4–5-й день после начала антибактериальной терапии [14, 19]. Критериями оценки состояния больного служат стабильность гемодинамики, частота возникновения ознобов, динамика лихорадки и очагов инфекции. При ухудшении состояния больного или появлении но-

вых очагов инфекции выбор очередного антимикробного препарата определяется результатами микробиологических исследований или клиническими симптомами возникшего инфекционного процесса. Если не удастся выявить очаг инфекции или вызвавший лихорадку микроорганизм, чаще всего дополнительно назначают ванкомицин или антимикотический препарат. Эмпирическая противогрибковая терапия показана при лихорадке, сохраняющейся более 96 ч после начала эмпирической антибактериальной терапии. Основанием для назначения противомикозного агента в лечебных дозах служит сохранение глубокой нейтропении ($< 100 \times 10^9/\text{л}$), особенно длительной (> 2 – 3 нед.), колонизация слизистых оболочек ЖКТ грибами рода *Candida*, применение глюкокортикоидов, наличие пневмонии. Ванкомицин чаще добавляют при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию, выраженный стоматит, обусловленный грамположительными бактериями, колонизацию слизистой оболочки ЖКТ резистентными штаммами стрептококка или метициллин-резистентного золотистого стафилококка.

По стандартам отмена антибактериальной терапии, продолжительность которой должна составлять не менее 7 дней, проводится только после нормализации температуры тела (максимальный подъем до $37,3^\circ\text{C}$ вечером) в течение не менее 5 последовательных дней; при отсутствии очагов инфекции; отрицательных посевах крови (и мочи, если в дебюте лихорадки имелся рост микрофлоры в моче); уровне нейтрофилов крови не менее $500/\text{мкл}$ в двух последовательных анализах крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящий анализ включена 181 трансплантация ГСК (10 аллогенных и 171 аутологичных), выполненная в отделении трансплантации костного мозга и интенсивной химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период 2005–2009 гг. (характеристика ТГСК см. [1]).

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, применяемых в отделении трансплантации костного мозга. Основной целью при этом было внедрение в клиническую практику нашего центра выполнения аллогенных ТГСК и использования миелоаблятивных режимов кондиционирования, содержащих тотальное терапевтическое облучение (ТТО), предсказуемо приводящих к увеличению частоты и тяжести посттрансплантационных осложнений и летальности.

Профилактические режимы ведения больных после ТГСК применялись в настоящем исследовании в трех вариантах. Система дополнительной очистки воздуха была одинаковой для всех ТГСК, комплекс профилактических мероприятий для снижения частоты и тяжести инфекционных осложнений выполнялся у всех пациентов, однако наблюдался ряд отличий, касающихся асептического режима, лекарственной профилактики и противомикробной терапии.

Первый — наиболее строгий вариант асептического режима выполнялся с соблюдением всех правил, представленных в табл. 1–6 и табл. 7, при одноместном размещении пациента в палате-изоляторе. Использовался при подготовке и выполнении трансплантаций:

- аллогенных гемопоэтических стволовых клеток;
- аутологичных с режимами кондиционирования, содержащими ТТО или бусульфан в миелоаблятивных дозах;
- при прогнозе глубокой цитопении и иммуносупрессии длительностью более 3 нед.

Таблица 7. Дополнительные параметры строгого асептического режима

Параметр	Описание
Лекарственная профилактика [14, 20, 21]	Отказ от профилактического (до возникновения инфекции) назначения парентеральных антибиотиков широкого спектра действия Отказ от рутинной первичной противогрибковой профилактики в случае аутологичной ТГСК Индивидуальное решение вопроса о профилактике вирусных инфекций, исходя из анамнеза и результатов лабораторных тестов Отказ от рутинного применения в посттрансплантационный период Г-КСФ Отказ от полипрагмазии
Эмпирическая антибактериальная терапия [14, 22]	Монотерапия Добавление или смена антибиотика проводится только по строгим клиническим и лабораторным показаниям
Порядок работы с центральными венозными катетерами (ЦВК) [23–26]	Область выходного кожного отверстия обрабатывается не менее 3 раз в неделю (при наличии показаний — чаще) Для фиксации ЦВК используются прозрачные пластырные повязки (типа Tegaderm), позволяющие проводить наблюдение за ложем катетера без удаления повязки, что предотвращает их частые смены Обработка проводится йодсодержащим антисептиком (повидон-йод) и 70% спиртом, мази с антибиотиками не используются (субстрат для контаминации грибами, резистентной флорой) Манипуляции с ЦВК допускаются в минимальном объеме при строгом соблюдении стерильности Каждая линия катетера по окончании инфузии промывается и заполняется раствором 5 мл гепарина в концентрации 100 ЕД/мл или ЭДТА в концентрации 20 мг/мл (последний имеет свойство тормозить рост эпидермального стафилококка) При круглосуточных инфузиях смена систем для инфузий выполняется 1 раз в сутки Инфицирование ложа ЦВК Обязательно проводятся: • микробиологическое исследование отделяемого • антибактериальная терапия ванкомицином в/в Удаление ЦВК проводится в случае: • отсутствия эффекта от терапии в первые 2–3 дня • при рецидиве инфекции • инфицирования подкожного канала • инфицирования канала катетера (появление лихорадки с ознобом после введения препаратов в катетер) Дислокация ЦВК Отказ от попыток восстановления проходимости ЦВК с помощью проводника, а также перемещением трубки катетера в кожном канале Запрет на ввод ЦВК обратно при частичном его выпадении (убедившись, что ЦВК остается в вене, допустимо зафиксировать его в новом положении)

Первую группу составили 76 аутологичных и 10 аллогенных ТГСК, выполненных преимущественно в период 2007–2009 гг. В группу аллогенных ТГСК вошли 7 мужчин и 3 женщины в возрасте от 17 до 53 лет (медиана 25,5 года) с острым лейкозом (8 человек), хроническим миелолейкозом (1), множественной миеломой (1), четверо из которых находились в фазе прогрессирования основного заболевания. В качестве источника ГСК в большинстве случаев (9 больных) использовался костный мозг (КМ), в одном случае для ТГСК применялось сочетание КМ и стволовых клеток периферической крови (СКПК). У 7 больных в качестве режима кондиционирования применялся бусульфан 16 мг/кг в сочетании с циклофосфаном 120 мг/кг, у двоих — ТТО 12 Гр + циклофосфан 120 мг/кг, у 1 — ТТО 2 Гр + флударабин.

При втором варианте асептического режима было предусмотрено одностороннее размещение пациентов без соблюдения персоналом требований, представленных в табл. 5–7. Соблюдались определенные требования кустроюству отделения, периодичности и объему ряда санитарно-гигиенических мероприятий для уменьшения микробной контаминации больных, профилактике повреждения естественных защитных барьеров (кожи, слизистых оболочек), организации питания пациентов. Режим применялся в случаях, если ожидаемая постцитостатическая иммуно- и миелосупрессия была короткой, т. е. при трансплантации аутологичных СКПК после немиелоаблятивных режимов кондиционирования у пациентов с лимфомами и высоких доз мелфалана (200 мг/м² у пациентов с множественной миеломой — ММ). Группу составили 43 ТГСК, выполненные в 2005–2006 гг.

При третьем варианте соблюдались все правила строгого асептического режима (см. табл. 1–7), но при двухместном размещении больных. Данный профилактический

режим применялся при выполнении аутологичных ТГСК у пациентов с лимфомами с немиелоаблятивными режимами кондиционирования и у больных ММ после высоких доз мелфалана. В данную группу вошло 52 ТГСК, выполненные преимущественно в период 2007–2009 гг.

Характеристика групп аутологичных трансплантаций соответственно изложенным выше вариантам профилактического режима представлена в табл. 8. Все три группы были сопоставимы по возрасту, полу и фазе болезни. Во 2-й группе по сравнению с 1-й было больше пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ), меньше — с ММ, больные лейкозами отсутствовали, значительно реже использовались миелоаблятивные режимы кондиционирования и КМ в качестве источника ГСК. Существенным отличием 2-й группы также было раннее использование Г-КСФ для стимуляции восстановления гемопоэза в период постцитостатического агранулоцитоза.

Оценивались и анализировались следующие показатели:

- восстановление гемопоэза по срокам восстановления нейтрофилов ($> 500 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов ($> 20 \times 10^9/\text{л}$) и потребности в заместительных гемотрансфузиях;
- эффективность профилактических мероприятий по частоте возникновения инфекционных осложнений и их тяжести в первые 100 дней после ТГСК;
- сочетанная лекарственная токсичность, потребность в интенсификации сопроводительной терапии и летальность в связи с трансплантацией (первые 100 дней после ТГСК).

Потребность в интенсификации сопроводительной терапии при ТГСК зависит от взаимодействия ряда факторов, таких как токсичность режима кондиционирования, лекарственная токсичность, наличие и тяжесть инфекционных

Таблица 8. Характеристика аутологичных ТГСК по группам асептического режима

Характеристика ТГСК	Всего аутологичных ТГСК	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Вариант профилактического режима ведения больных		1-й вариант (строгий асептический режим)	2-й вариант (1-местное размещение)	3-й вариант (2-местное размещение)
Число трансплантаций (%)	171 (100)	76 (100)	43 (100)	52 (100)
Возраст, лет	16–60	16–60	16–58	17–59
Медиана	32	29	28	38,5
Пол				
Мужчины (%)	98 (57,3)	49 (64,5)	27 (62,8)	22 (42,3)
Женщины (%)	73 (42,7)	27 (35,5)	16 (37,2)	30 (57,7)
Диагноз (%)				
Лимфома Ходжкина	79 (46,2)	39 (51,3)	18 (41,9)	22 (42,3)
НХЛ	37 (21,7)	15 (19,7)	20 (46,5)	2 (3,9)
ММ	47 (27,5)	15 (19,7)	4 (9,3)	28 (53,8)
Лейкозы	4 (2,3)	4 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Солидные опухоли	4 (2,3)	3 (4,0)	1 (2,3)	0 (0,0)
Фаза болезни на момент ТГСК (%)				
Полная/частичная ремиссия	113 (66,1)	46 (60,5)	32 (74,4)	35 (67,3)
Рефрактерность	58 (33,9)	30 (39,5)	11 (25,6)	17 (32,7)
Режимы кондиционирования (%)				
Немиелоаблятивные (ВЕАМ и аналогичные)	113 (66,1)	52 (68,4)	37 (86,0)	24 (46,2)
ВДМ	49 (28,6)	15 (19,8)	6 (14,0)	28 (53,8)
ТТО/ЦФ, Бу/ЦФ, Бу/М	9 (5,3)	9 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Источник ГСК (%)				
СКПК, СКПК + КМ	157 (91,8)	70 (92,1)	42 (97,7)	45 (86,5)
КМ	14 (8,2)	6 (7,9)	1 (2,3)	7 (13,5)
Г-КСФ после ТГСК	47 (27,5)	3 (3,9)	43 (100)	1 (1,9)

Сокращения: ВЕАМ — кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; ВДМ — высокие дозы мелфалана (200 мг/м²); ТТО/ЦФ — ТТО 12 Гр + циклофосфан 120 мг/кг; Бу/ЦФ — бусульфан 16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг; Бу/М — бусульфан 16 мг/кг + мелфалан 140 мг/м².

осложнений. Исходя из более частого использования миелоаблятивных режимов кондиционирования (фактор, предсказуемо приводящий к увеличению частоты и тяжести посттрансплантационных осложнений), в 1-й группе прогнозировалась большая необходимость в интенсификации сопроводительного лечения. Однако роль и влияние профилактических мероприятий, лекарственной токсичности и инфекционных осложнений требовали более детального изучения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Комплекс профилактических мероприятий при проведении аллогенных и аутологичных ТГСК, внедренный в рутинную практику работы отделения трансплантации костного мозга РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с целью оптимизировать сопроводительное лечение у пациентов с высоким риском развития нарушений функций внутренних органов, вызванных инфекционными осложнениями и лекарственной токсичностью, оказался эффективным при использовании режимов кондиционирования с максимальной миелоаблятивностью (в т. ч. ТТО-содержащих и для аллогенных ТГСК). В этой группе больных (с исходно высоким риском посттрансплантационных осложнений) летальности в связи с развитием инфекции не наблюдалось. Внедрение комплексных мер профилактики при аутологичных ТГСК позволило сократить летальность, связанную с трансплантацией, с 16,3 до 1,3 % прежде всего за счет случаев, ассоциированных с инфекционными осложнениями (с 14 до 0 %).

Длительного глубокого агранулоцитоза (> 3 нед.) во 2-й группе больных, в отличие от первой и третьей, не было. Случаи глубокой длительной (> 2 мес.) тромбоцитопении были отмечены у пациентов 1-й группы. Эти наблюдения законо-

мерны из-за применения более токсичных режимов кондиционирования (рис. 1) и более частого использования КМ в качестве источника ГСК (см. табл. 8). Несмотря на интенсификацию высокодозного лечения, в 1-й и 3-й группах по сравнению со второй потребность в заместительных трансфузиях тромбоцитов оказалась существенно ниже, а доля паци-

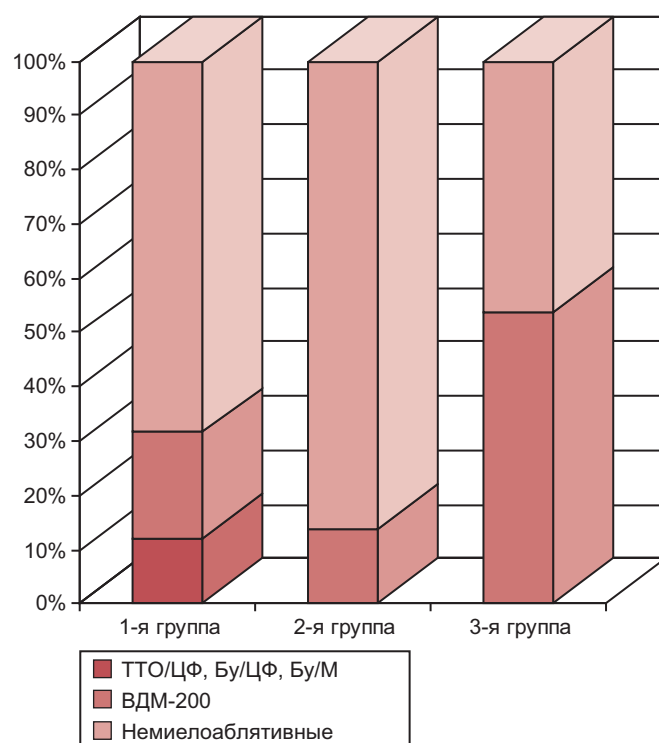


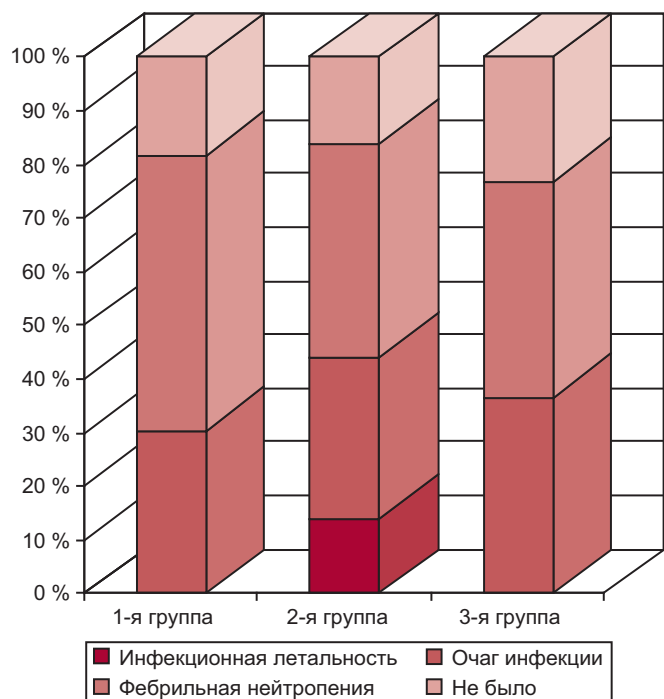
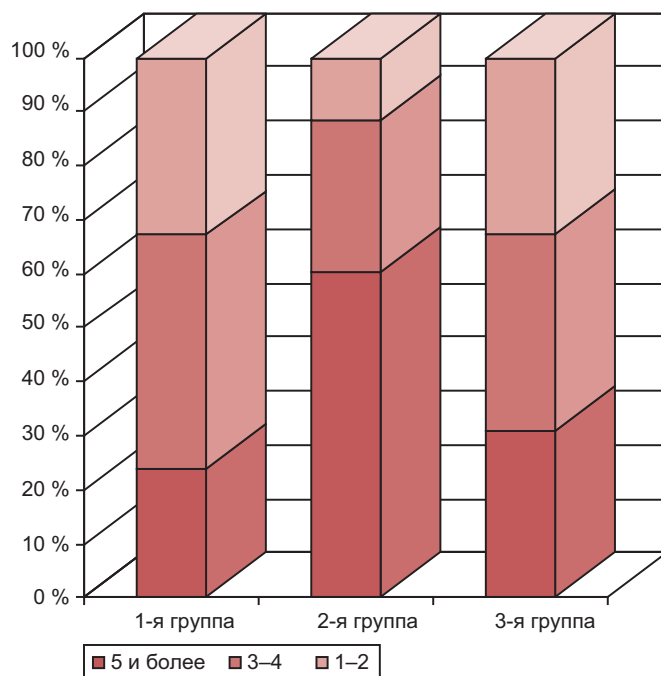
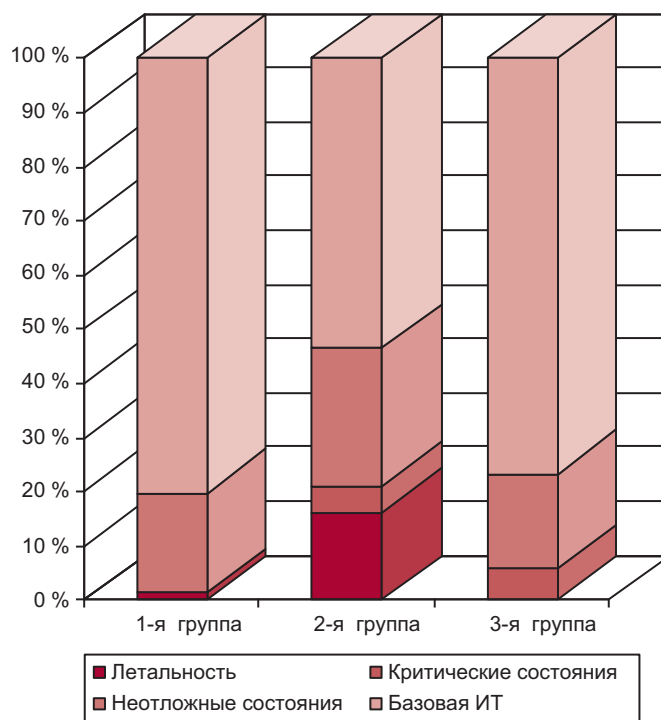
Рис. 1. Распределение больных в зависимости от режима кондиционирования

Таблица 9. Характеристика восстановления гемопоэза после аутологических ТГСК

Характеристика аутологических ТГСК	аутоТГСК (n = 171)	1-я группа (n = 76)	2-я группа (n = 43)	3-я группа (n = 52)
Восстановление нейтрофилов, дни	7–46	7–46	10–27	9–30
Медиана	12	12	12	14
Продолжительность агранулоцитоза более 3 нед., n (%)	5 (3,0)	3 (3,9)	0 (0,0)	2 (3,8)
Восстановление тромбоцитов, дни	8–157	10–157	8–51	9–59
Медиана	13	12	14	13
Потребность в заместительных трансфузиях тромбоцитов, количество доз	0–41	0–41	0–20	0–14
Медиана	2	1	4	1
Без трансфузий, n (%)	35 (20,5)	20 (26,3)	3 (7)	12 (23,1)
Множественные (≥ 3) трансфузии тромбоцитов, n (%)	56 (32,6)	21 (27,6)	29 (67,4)	6 (11,5)

Таблица 10. Исходы аутологических ТГСК в зависимости от варианта профилактического режима ведения больных

Характеристика ТГСК	аутоТГСК (n = 171)	1-я группа (n = 76)	2-я группа (n = 43)	3-я группа (n = 52)
Инфекция после ТГСК, n (%)				
Не было	33 (19,3)	14 (18,4)	7 (16,3)	12 (23,1)
Фебрильная нейтропения	77 (45,0)	39 (51,3)	17 (39,5)	21 (40,4)
Очаги инфекции	55 (32,2)	23 (30,3)	13 (30,2)	19 (36,5)
Летальность, связанная с инфекцией (первые 100 дней после ТГСК)	6 (3,5)	0 (0,0)	6 (14,0)	0 (0,0)
Количество противомикробных препаратов		1–9	2–15	1–11
Медиана		3	6	3
Необходимость в интенсификации сопроводительной терапии, n (%)				
Неотложная терапия		15 (19,7)	20 (46,5)	12 (23,1)
Критические состояния		1 (1,3)	9 (20,9)	3 (5,8)
Летальность в связи с трансплантацией		1 (1,3)	7 (16,3)	0 (0,0)

**Рис. 2.** Структура инфекционных осложнений после аутологических ТГСК**Рис. 3.** Количество противомикробных препаратов, использованных при выполнении аутологических ТГСК**Рис. 4.** Беспрогрессивная выживаемость после одной АТГСК в зависимости от ответа на индукционную терапию

ентов без переливаний тромбоконцентратов — значительно выше. Это объясняется, прежде всего, оптимизацией тактики заместительной терапии в период 2007–2009 гг. и отказом от профилактических переливаний тромбоцитов, исходя только из низкого их уровня в крови [1]. Как следствие, около $\frac{1}{4}$ больных 1-й и 3-й групп заместительных трансфузий тромбоконцентратов не получали (против 7 % во 2-й группе), тогда как более 50 % пациентов 2-й группы получили множественные трансфузии (4 тромбоконцентрата и более).

Характеристика восстановления гемопоэза и исходов аутологических ТГСК представлена в табл. 9 и 10.

Одним из наблюдаемых нами результатов проводимого комплекса профилактических мероприятий стало то, что, не-

смотря на интенсификацию лечения и наличие случаев глубокого длительного агранулоцитоза, у пациентов 1-й группы частота и структура инфекционных осложнений была практически идентична этим показателям в других группах (рис. 2; см. табл. 10). Внедренная оптимизация тактики лекарственной терапии, в т. ч. профилактики и лечения инфекционных осложнений (рис. 3), привела к снижению сочетанной токсичности от назначения противомикробных препаратов и, как следствие, к значительному сокращению частоты развития угрожающих жизни осложнений. Соответственно, проведение коррекции базовой сопроводительной интенсивной терапии потребовалось почти у 50 % пациентов 2-й группы и в около 20 % случаев у больных 1-й и 3-й групп (рис. 4; см. табл. 10). При этом посттрансплантационная летальность, связанная с инфекцией, сократилась (см. табл. 10, рис. 2).

ВЫВОДЫ

Таким образом, даже при использовании заведомо более токсичных режимов кондиционирования при одинаковой частоте и структуре инфекционных осложнений внедрение комплексных профилактических мер в сочетании с оптимизацией лекарственной терапии привело к значительному сокращению потребности в интенсификации сопроводительной терапии и существенному улучшению исходов ТГСК.

Оптимизация сопроводительной терапии и выполнение профилактических мероприятий строгого асептического режима в полном объеме играют важную роль и в случае двухместного размещения больных (3-я группа; см. табл. 10, рис. 3). Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что у определенного контингента пациентов с лимфомами и ММ, при ожидаемой короткой постцитостатической иммуно- и миелосупрессии (см. рис. 1) выполнение аутологичных ТГСК допустимо при двухместном размещении больных без повышения частоты и тяжести инфекционных осложнений (см. рис. 2). Также в этой группе не наблюдалось увеличения потребности в интенсификации сопроводительной терапии и ухудшения исходов трансплантации (см. рис. 4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдусаламов С.Н., Мелкова К.Н. и др. Градация интенсивности и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга. *Клин. онкогематол.* 2009; 4: 334–42.

2. Bodey G.P. et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1966; 64: 328–40.
3. Dale D.C. et al. Chronic neutropenia. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 128–44.
4. Antin J., Yolin Raley D. *Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation*. Cambridge University Press, 2009; 100–14.
5. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. *The BMT Data Book*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009; 357–78.
6. Hoffman R. et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd edn., 2000; 1557.
7. Thomas E.D. et al. *Hematopoietic Cell Transplantation*, 2nd edn., 1999; 543–44.
8. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. *Инфекции в онкологии*. М.: Практическая медицина, 2009; 193–236.
9. Barrett J., Treleaven J. *The Clinical Practice of Stem-Cell Transplantation*. 1998: 690–760.
10. Методические указания по организации и проведению комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий в асептических отделениях (блоках) и палатах. МЗ СССР. М., 1986.
11. Nichols R.L., Raad I.I. Management of bacterial complications in critically ill patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 33: 121–30.
12. Огородникова Е.В. Международные требования к лечебным подразделениям, проводящим лечение онкогематологических больных. В сб.: *Проблемы раннего постцитостатического периода*. М., 2002.
13. ГОСТ ИСО 14644-1
14. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. V.2.2009.
15. Wingard J.R. et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1274–7.
16. Balgiri T.P. et al. Antibiotic resistant fever associated with herpes simplex virus infection in neutropenic patients with haematological malignancy. *J. Clin. Pathol.* 1989; 42: 1255–8.
17. Ozer H., Armitage J.O. et al. 2000 update of recommendation for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3558–85.
18. Клясова Г.А. Рациональное лечение инфекционных осложнений цитостатической терапии в условиях иммуносупрессии. *Вестн. Московского онкол. общ.* 2009; 1: 5–6.
19. Клясова Г.А. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций у пациентов с нейтропенией. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2003; 5(1): 47–69.
20. Мелкова К.Н., Дмитриева Н.В., Абдусаламов С.Н. Профилактика инфекционных осложнений при нейтропении в онкологической практике. *Вестн. Московского онкол. общ.* 2009; 1: 2–5.
21. David N., Moellering R., Eliopoulos G., Sande M. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 2007: 166.
22. Torok M.E., Cooke F.J., Moran E. *Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology*, 2009: 844–5.
23. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. *The BMT Data Book*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009; 237–57.
24. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. *Инфекции в онкологии*. М.: Практическая медицина, 2009; 258–70.
25. Буланова Е.Л., Воробьев П.А. Венозный доступ в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 1996.
26. McGee D.C., Gould M.K. Preventing Complications of Central Venous Catheterization. *N. Engl. J. Med.* 2003; 2: 1123.

Chemotherapy of patients with hematological malignancies and acute respiratory failure

G.M. Galstyan, S.A. Keselman, V.M. Gorodetskiy,
M.G. Alexanyan, T.N. Moiseyeva, S.M. Kulikov,
E.G. Gemdzhyan, E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko

SUMMARY

Aim. To investigate the efficacy of chemotherapy in patients with hematological malignancies and acute respiratory failure.

Patients and methods. 73 patients with hematological malignancies and acute respiratory failure (ARF), who received intravenous chemotherapy, were included in this retrospective study: 10 patients with obstructive ARF and 63 patients with hypoxemic ARF.

Results. All patients with obstructive ARF were suffering from malignant lymphomas. The causes of obstruction were: tracheal and bronchial compression by tumor, lymph nodes, affected thyroid gland, superior vena cava syndrome, lesions of soft tissues of the neck and breast. The patency of airways was provided by translaryngeal intubation in 6 patients and tracheostomy in 3 patients. After chemotherapy patency of airways was restored in 9 patients. ICU survival was 90 %, hospital survival was 70 %. In hypoxemic ARF duration of lung injury was shorter in patients with leukemia than in patients with myeloma and lymphomas (2.5 ± 5.3 vs 12.8 ± 30.6 vs 21 ± 10.2 days). Noninvasive ventilation was required in 22 patients; controlled mechanical ventilation (CMV) — in 39 patients. Successful outcome of CMV was achieved in 13 (33.3 %) patients. The most frequent complications were sepsis (60 %), septic shock (27 %), bacteriemia (16 %). In patients with lymphomas and myeloma sepsis and septic shock appeared more frequent than in patients with leukemia. 28-day survival rates in patients with leukemia, lymphomas and myeloma were 60 %, 60 % and 75 %.

Conclusion. The patients with tumor obstructive ARF required urgent chemotherapy. Method of choice for patency of airways is translaryngeal intubation. In patients with hypoxemic ARF during chemotherapy unfavorable prognostic factors were impairment of consciousness, CMV, renal failure, absence of response to chemotherapy.

Keywords

hematological malignancies, obstruction, acute respiratory failure, chemotherapy, controlled mechanical ventilation, sepsis, procainolone, neutropenia, acute renal failure, bacteriemia.

Hematology Research Center of RAMS, Moscow

Контакты: ggalst@rambler.ru

Принято в печать: 16 марта 2010 г.

Химиотерапия опухолевых заболеваний системы крови у больных с острой дыхательной недостаточностью

Г.М. Галстян, С.А. Кесельман, В.М. Городецкий, М.Ж. Алексанян, Т.Н. Моисеева, С.М. Куликов, Э.Г. Гемджян, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

РЕФЕРАТ

Цель. Исследовать эффективность полихимиотерапии (ПХТ) у больных гемобластозами в условиях острой дыхательной недостаточности (ОДН). **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включено 73 больных гемобластозами, у которых возникла необходимость проведения ПХТ на фоне ОДН: 10 больных с обструктивной ОДН и 63 — с паренхиматозной ОДН.

Результаты. Все больные с обструктивной ОДН страдали злокачественными лимфомами. Причины нарушения проходимости дыхательных путей были следующие: сдавление трахеи или бронхов опухолью, лимфоузлами, пораженной щитовидной железой, синдром верхней полой вены, опухолевое поражение мягких тканей шеи и грудной клетки. Пройодимость дыхательных путей обеспечена у 9 пациентов: у 6 — трансларингеальной интубацией трахеи, у 3 — трахеостомией. После начала ПХТ у 9 больных восстановилась проходимость дыхательных путей. Выживаемость в отделении реанимации составила 90 %, внутрибольничная выживаемость — 70 %. При паренхиматозной ОДН длительность легочного поражения у больных лейкозами была меньше, чем у больных с миеломой и лимфомами ($2,5 \pm 5,3$, $12,8 \pm 30,6$ и $21 \pm 10,2$ сут соответственно). Неинвазивная вентиляция легких проводилась у 22 пациентов, ИВЛ — у 39; ИВЛ успешно завершена в 13 (33,3 %) случаях. Наиболее частые осложнения: сепсис (60 %), септический шок (27 %), бактериемия (16 %). При лимфомах и миеломе сепсис встречался в 2 раза чаще, септический шок в 4 раза чаще, чем при лейкозах. 28-дневная выживаемость при лейкозах, лимфомах и миеломе составила соответственно 60, 60 и 75 %.

Заключение. Больные с обструктивной ОДН нуждаются в незамедлительном начале химиотерапии. Метод выбора для обеспечения проходимости дыхательных путей — трансларингеальная интубация трахеи. При паренхиматозной ОДН неблагоприятными прогностическими факторами являются нарушения сознания, ИВЛ, почечная недостаточность, отсутствие ответа на химиотерапию.

Ключевые слова

опухолевые заболевания системы крови, обструкция, острая дыхательная недостаточность, химиотерапия, искусственная вентиляция легких, сепсис, прокальцитонин, агранулоцитоз, острая почечная недостаточность, бактериемия.

ВВЕДЕНИЕ

Интенсивная терапия больных с заболеваниями системы крови — новая область гематологии и реаниматологии. Ее появление связано с успехами со-

временной противоопухолевой химиотерапии, которая позволила добиться излечения многих опухолевых заболеваний системы крови, считавшихся ранее фатальными. Повышение эффективности лечения достигнуто благодаря

усилению агрессивности химиотерапии, применению трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, что, однако, сопровождается ростом числа угрожающих жизни осложнений [1, 2]. Одним из наиболее тяжелых и частых осложнений, возникающих у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови, является острая дыхательная недостаточность (ОДН). ОДН служит причиной перевода в отделение интенсивной терапии (ОИТ) больных с опухолевыми заболеваниями системы крови в 31–59 % случаев [3–10]. Протекает ОДН у больных гемобластозами тяжело, смертность среди этого контингента пациентов достигает 62–85 % [3, 5, 8, 9, 11–14]. В одном из первых анализов эффективности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у больных гемобластозами было установлено, что 6-месячная выживаемость у них составляла 3 % [15]. Принимая во внимание малую эффективность и большую стоимость лечения, высокую смертность, достигавшую 80–95 %, авторы усомнились в целесообразности проведения интенсивной терапии у этого контингента больных: «Все, что должно быть сделано, не всегда все, что может быть сделано» [16]. За прошедшее десятилетие взгляды на эту проблему коренным образом изменились. Выявлено, что исход критического состояния определяется прежде всего выраженностью органной патологии, эффективностью интенсивной терапии, а не характеристиками онкологического заболевания [17]. При развитии угрожающих жизни состояний невозможно предсказать, каким образом они повлияют на длительную выживаемость больных [18]. Поэтому в настоящее время считается необходимым проведение интенсивной терапии у больных гемобластозами в полном объеме [14, 19]: «Сделать все, что может быть сделано», — призывают E. Azoulay и B. Afessa [20].

Однако задача сложнее, если ОДН возникает в дебюте или при рецидиве опухолевого заболевания системы крови, когда срочно необходимо начинать химиотерапию. Перед врачом встает дилемма: начать противоопухолевое лечение или попытаться сначала вылечить поражение легких? Цитостатическая химиотерапия потенциально может усугубить тяжесть состояния больного. С другой стороны, при прогрессирующем опухолевом росте нецелесообразно ожидать эффекта только от терапии дыхательной недостаточности, не проводя противоопухолевого лечения.

В то же время клинические проявления и прогноз ОДН у больных с онкогематологическими заболеваниями могут быть различными при разных формах дыхательной недостаточности. Различают обструктивную и паренхиматозную ОДН.

Обструктивная ОДН, обусловленная сдавлением дыхательных путей опухолевой массой, — редкое, но всегда серьезное осложнение гемобластозов. В подавляющем большинстве случаев эта форма дыхательной недостаточности возникает у больных с опухолями лимфатической системы. Нарушение проходимости дыхательных путей при опухолях лимфатической системы возникает значительно чаще, чем проявляется клинически. Еще реже обструкция дыхательных путей достигает степени, угрожающей жизни. В исследовании N. J. Vander и соавт. [21] у больных с лимфомой Ходжкина при компьютерной томографии деформация трахеи выявлялась в 30 % случаев, в то же время с помощью функциональных тестов даже в отсутствие признаков дыхательной недостаточности нарушение проходимости дыхательных путей до начала лечения обнаруживалось в 56 % случаев, а после химиотерапии — в 28 %. Выявляемые вентиляционные нарушения при отсутствии сужения просвета дыхательных путей объясняются тем, что окружающие трахею лимфоузлы делают ее стенки ригидными, не позволяя им расширяться при отрицательном внутригрудном давлении во время вдоха, и замедляют скорость потока воздуха [21].

В исследованиях, проведенных в Гематологическом научном центре (ГНЦ) РАМН и охватывающих почти 13-летний период, показано, что в подавляющем числе случаев у больных гемобластомами возникает паренхиматозная ОДН. Частота обструктивной ОДН составила всего 5–6,5 % всех случаев ОДН у больных гемобластомами [13, 14]. Возникла она, как правило, в дебюте опухолевого заболевания [2, 3]. По данным Б.Т. Джумабаевой и соавт. [22], среди больных с первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой при компьютерной томографии сдавление трахеи и главных бронхов выявлялось в 79 % случаев. В Детском медицинском центре Израиля у больных с впервые диагностированными лимфопролиферативными заболеваниями, протекавшими с поражением лимфоузлов средостения (лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, Т-клеточная лимфома), частота угрожающей жизни обструкции дыхательных путей составляла 5,2 % [23].

Обструкция дыхательных путей резко меняет клиническую картину заболевания и осложняет ведение больного. Появление кашля, удушья, невозможность принять горизонтальное положение затрудняют проведение диагностических мероприятий, в частности выполнение биопсии, катетеризации центральных вен и т. д.

Единый подход к ведению таких больных отсутствует, а большая часть сообщений носит характер отдельных клинических наблюдений, авторы которых использовали самые различные схемы противоопухолевой терапии и методики обеспечения проходимости дыхательных путей [23–29]. Эффективность и отдаленные результаты лечения этой категории больных не проанализированы.

Паренхиматозная ОДН у больных гемобластомами, нуждающихся в проведении химиотерапии, возникает вследствие как инфекционных, так и неинфекционных поражений легких [30, 31]. Но и у этого контингента пациентов до сих пор остается неясным, можно ли в условиях ОДН добиться положительного эффекта химиотерапии, каковы выживаемость больных, отдаленный прогноз, факторы, влияющие на выживаемость. Единичные сообщения [32–34], в которых анализируются исходы и эффективность проведения интенсивной химиотерапии у онкогематологических больных, не отвечают на эти вопросы. Число наблюдений в этих работах невелико, группы гетерогенны как по нозологическим формам, так и по критическим синдромам, на фоне которых начиналась химиотерапия.

Цель настоящей работы — исследовать возможность и эффективность проведения противоопухолевой терапии у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови в условиях ОДН, выявить у них прогностические факторы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных гемобластомами, госпитализированных в отделение реанимации (ОР) ГНЦ РАМН (Москва) за период с 1995 по 2007 г., у которых химиотерапия проводилась в условиях ОДН.

Всего в исследование включено 73 больных, из них у 10 (4 мужчины и 6 женщин) была обструктивная ОДН, обусловленная угрожающей жизни опухолевой обструкцией дыхательных путей, у 63 (34 женщины и 29 мужчин) — паренхиматозная ОДН. Возраст больных с обструктивной ОДН составил от 20 до 64 лет (в среднем $45 \pm 17,5$ года). Возраст больных с паренхиматозной ОДН был от 16 до 75 лет (в среднем $42,3 \pm 16,7$ года).

В зависимости от нозологической формы пациенты с паренхиматозной ОДН были разделены на три группы: первую группу составили 40 больных острыми лейкоза-

ми (у 36 из них острые миелоидные лейкозы, у 4 — острый лимфобластный лейкоз), вторую — 15 больных с лимфомами (у 14 — неходжкинские лимфомы, у 1 — лимфома Ходжкина), третью — 8 больных с множественной миеломой. Как видно из данных табл. 1, по возрасту группы были достаточно однородны.

Диагноз опухолевого заболевания системы крови устанавливался на основании данных исследования периферической крови, аспирата и трепанобиопсии костного мозга, биоптата лимфоузлов [1]. Поражение легких гемобластозом считали верифицированным при выявлении опухолевого поражения в биоптате легкого. При обнаружении опухолевых клеток в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) диагноз опухолевого поражения легких расценивался как вероятностный, поскольку при наличии бластных клеток в периферической крови нельзя было исключить контаминацию лаважной жидкости кровью при проведении бронхоскопии.

Критериями паренхиматозной ОДН были одышка с числом дыханий более 30 в минуту, артериальная гипоксемия (оценивалась по коэффициенту $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — отношению парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) к фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$).

Острую почечную недостаточность (ОПН) диагностировали при повышении сывороточного уровня креатинина более 2 ммоль/л и/или при снижении диуреза менее 0,5 мл/кг/ч.

Под печеночной дисфункцией понимали повышение сывороточного уровня аминотрансфераз и/или билирубина более чем в 2 раза выше нормы.

Под сепсисом понимали генерализованный инфекционный процесс, характеризующийся множественными органами поражениями, обусловленными сочетанием инфекции и острого диссеминированного внутрисосудистого свертыва-

ния крови [35]. Получение положительных посевов крови не рассматривали в качестве обязательного условия подтверждения диагноза сепсиса.

Септический шок диагностировали при выявлении тяжелого сепсиса, протекающего с артериальной гипотензией, сохраняющейся, несмотря на адекватную волевическую терапию, и требующей для своей коррекции введения вазопрессорных и/или инотропных препаратов.

Агранулоцитозом считали состояние, при котором количество гранулоцитов в крови у больного было менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или количество лейкоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

У включенных в исследование больных кроме демографических показателей и нозологической формы гемобластоза регистрировали сроки от госпитализации в стационар до перевода в ОР, длительность (по данным анамнеза) легочного поражения до развития ОДН и перевода в ОР, наличие гиперлейкоцитоза, сроки проведения и результаты химиотерапии, время наступления и длительность агранулоцитоза, причины возникновения обструкции дыхательных путей. Анализировали основные критические синдромы, причины поражения легких, выраженность артериальной гипоксемии, характер респираторной поддержки, эпизоды сепсиса, септического шока, результаты посевов крови и БАЛ, уровень прокальцитонина сыворотки крови, потребность в инотропной терапии, заместительной почечной терапии, выживаемость. Тяжесть состояния больных оценивали по шкале APACHE II, степень нарушения сознания — по шкале Глазго [36].

Сывороточный уровень прокальцитонина определялся иммунохроматографическим методом с помощью наборов PCT-Q (фирма Brahms, Германия).

При выявлении локальной или системной инфекции назначалась эмпирическая антибиотическая терапия. После-

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп больных гемобластозами

Параметр	Группы			Уровень значимости
	Острые лейкозы (n = 40)	Лимфомы (n = 15)	Множественная миелома (n = 8)	
Возраст, годы	40,5 ± 17,2	42,6 ± 16,9	49,8 ± 13	
Длительность госпитализации до перевода в ОИТ, дни	3,1 ± 3,3	10 ± 15,7	5,6 ± 9,4	$p_{1-2} = 0,01$
Длительность легочного анамнеза до развития ОДН, дни	2,5 ± 5,3	12,8 ± 30,6	21 ± 10,2	$p_{1-2} = 0,043$; $p_{3-3} = 0,0001$
Начало ПХТ от момента перевода в ОИТ, дни	1,5 ± 0,5	1,75 ± 3,1	8,3 ± 10,9	$p_{1-3} = 0,02$; $p_{2-3} = 0,023$
Число больных с агранулоцитозом	26 (65 %)	10 (66,7 %)	5 (62,5 %)	
Начало агранулоцитоза от момента перевода в ОИТ, дни	4,7 ± 3,0	17,4 ± 17,2	13,4 ± 11,1	$p_{1-2} = 0,0001$; $p_{1-3} = 0,001$
Длительность агранулоцитоза, дни	7,1 ± 6,1	9,1 ± 9,8	2,6 ± 1,1	
APACHE II	23,7 ± 4,4	22,7 ± 2,9	23,7 ± 5,2	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	175,8 ± 51,9	209,1 ± 64,4	171 ± 78,5	
Число больных на ИВЛ	20 (50 %)	13 (86,7 %)	6 (75 %)	$p_{1-2} = 0,029$
Число больных, у которых успешно завершена ИВЛ (% от числа больных на ИВЛ)	5 (25 %)	6 (46,1 %)	2 (33,3 %)	
Микробиологически доказанные пневмонии, n	19 (47,5 %)	8 (53,3 %)	8 (100 %)	$p_{2-3} = 0,063$; $p_{1-3} = 0,019$
Длительность ИВЛ, дни	9,9 ± 8,5	20,2 ± 21,6	26,3 ± 20,7	$p_{1-2} = 0,064$; $p_{1-3} = 0,008$
Частота выявления прокальцитонина сыворотки ≥ 10 нг/мл	34,6 %	50 %	100 %	$p_{1-3} = 0,028$
Клинически диагностированный сепсис, n	18 (45 %)	13 (86,7 %)	7 (87,5 %)	$p_{1-2} = 0,013$; $p_{1-3} = 0,0047$
Септический шок, n	5 (12,5 %)	8 (53,3 %)	4 (50 %)	$p_{1-2} = 0,005$; $p_{1-3} = 0,047$
Бактериemia, n	4 (10 %)	2 (13,3 %)	4 (50 %)	$p_{1-3} = 0,024$
Длительность пребывания в ОИТ, дни	10,8 ± 8,3	34,7 ± 37,5	27,8 ± 20	$p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} = 0,001$
Выживаемость в ОИТ, n	24 (60 %)	6 (40 %)	4 (50 %)	
28-дневная выживаемость, n	24 (60 %)	9 (60 %)	6 (75 %)	

РЕЗУЛЬТАТЫ

дующую коррекцию проводили по результатам микробиологических исследований.

При развитии гипоксемической ОДН больным проводили ингаляции кислорода через маску Вентури или маску с резервуаром. Если гипоксемия не корригировалась, применяли неинвазивную вентиляцию легких в режиме двухуровневой поддержки давлением респиратором Bi-PAP Vision (Respironics Inc., США). При неэффективности неинвазивной вентиляции или при наличии противопоказаний к ее использованию выполняли интубацию трахеи и проводили ИВЛ.

При развитии ОПН показаниями к проведению гемодиализа или гемодиализации были гиперкалиемия, нарушение водовыделительной функции почек, азотемия.

При массивном цитолитическом синдроме с целью элиминации продуктов клеточного распада проводили обменный плазмаферез или гемодиализацию.

Нарушения гемостаза корригировали с помощью заместительной терапии компонентами крови. Трансфузию концентрата тромбоцитов выполняли при снижении их уровня в периферической крови менее $20 \times 10^9/\text{л}$ (в дозе не менее 1 ед./10 кг массы тела). Трансфузии свежесзамороженной плазмы (в дозе не менее 10–15 мл/кг) проводились при наличии диссеминированного внутрисосудистого свертывания и геморрагического синдрома.

Показания к трансфузии эритроцитарной массы были индивидуальными.

Статистический анализ. Для оценки данных использованы методы описательной статистики, анализ таблиц сопряженности, логистический анализ и анализ выживаемости.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica (версия 6.0). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, а также в виде максимального значения, минимального значения, медианы.

Обструктивная ОДН

Во всех случаях основным диагнозом, установленным согласно принятым критериям [1], была та или иная опухоль лимфатической системы (табл. 2).

В ОР было переведено 6 больных в течение первых суток после госпитализации, 2 — в течение первых 10 сут, и лишь у 2 больных угрожающая жизни обструкция развилась спустя 3 и 4 нед. после поступления в стационар соответственно. Тяжесть состояния при поступлении в ОР по шкале АРАСНЕ II составляла $17,1 \pm 5,6$ балла.

У всех больных перевод в ОР был обусловлен угрозой обструкции дыхательных путей, появлением стридора. При этом парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) оставалось в пределах нормы. Ко времени развития обструктивного синдрома количество лейкоцитов составляло от $5,0$ до $26,0 \times 10^9/\text{л}$ (в среднем $11,9 \pm 6,5 \times 10^9/\text{л}$), агранулоцитоза не было ни в одном случае. Уровень тромбоцитов колебался от 68 до $418 \times 10^9/\text{л}$ (в среднем $230,3 \pm 109,5 \times 10^9/\text{л}$). Лейкемизация отмечалась лишь у 1 больной с Т-лимфобластной лимфомой (бластные клетки в крови и в костном мозге составляли 10 и 66 % соответственно).

Причиной нарушения проходимости дыхательных путей во всех случаях явилось сдавление трахеи и/или крупных бронхов извне опухолевыми массами в средостении, увеличенными лимфоузлами или пораженной щитовидной железой. В 5 случаях нарушению проходимости дыхательных путей сопутствовал синдром верхней полой вены с отеком мягких тканей шеи. У 1 больной с Т-клеточной лимфомой отмечалось опухолевое поражение мягких тканей шеи и грудной клетки с их отеком и индукцией, в другом случае помимо сдавления дыхательных путей вентиляционные на-

Таблица 2. Характеристика больных с обструктивной ОДН

Пациент №	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Причина обструкции	Доступ к трахее	Режим химиотерапии [13]	АРАСНЕ II, баллы
1	М	30	Лимфома Ходжкина, лакунарно-клеточный вариант с поражением лимфоузлов средостения, легких, плевры, крупных сосудов, шейных лимфоузлов, VI ребра справа, угла левой лопатки	Сдавление трахеи, СВПВ	НТИ	M-BACOD	17
2	М	35	Лимфома Ходжкина, неуточненный вариант с поражением шейно-надключичных, внутригрудных, подмышечных лимфоузлов	Отек шеи, сдавление трахеи	НТИ	Deha-BEAM	19
3	Ж	64	Диффузная В-крупноклеточная лимфома щитовидной железы с вовлечением лимфоузлов средостения, парез левого диафрагмального нерва и левого возвратного нерва	Сдавление трахеи и гортани, парез диафрагмального и возвратного нервов	НТИ	CHOP	26
4	Ж	62	Т-клеточная лимфома кожи с распространением на подкожную жировую клетчатку, мягкие ткани шеи и грудной стенки	Сдавление трахеи, отек шеи, ротоглотки, СВПВ	ОТИ	Лучевая терапия, CMED	17
5	Ж	23	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома средостения	Сдавление трахеи, СВПВ	Нет	CHOD	7
6	Ж	20	Т-лимфобластная лимфома с поражением лимфоузлов средостения с лейкоемизацией	Сдавление трахеи, СВПВ	ТС	Схема Hoeltzer	12
7	Ж	59	Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением лимфоузлов средостения, легких, периферических, абдоминальных лимфоузлов, слизистой двенадцатиперстной кишки	Сдавление трахеи, СВПВ	ТС	CHOP	20
8	М	38	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома средостения с вовлечением правого легкого, перикарда, сдавлением трахеи	Сдавление трахеи, правого промежуточного бронха, прорастание в ткань легкого, прорастание в аорту, перикард, правое легкое, СВПВ	ОТИ	CHOD	11
9	Ж	60	Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением внутригрудных, внутрибрюшных лимфоузлов, миндалин, печени, селезенки, костного мозга	Обструкция глотки увеличенными миндалинами	ОТИ	ЦФ + Декса	21
10	М	59	Диффузная В-крупноклеточная лимфома щитовидной железы	Сдавление гортани и трахеи	ТС, Multiflex	NHL-BFM	17

Сокращения: СВПВ — синдром верхней полой вены; НТИ — назотрахеальная интубация; ОТИ — оротрахеальная интубация; ТС — трахеостомия; ЦФ — циклофосфан; Декса — дексаметазон.

рушения усугублялись парезом возвратного и диафрагмального нервов (см. табл. 2).

Пройодимость дыхательных путей в 9 случаях была обеспечена интубацией трахеи, у 1 больной проходимость дыхательных путей поддерживалась с помощью неинвазивной масочной вентиляции легких в режиме поддержки давлением. Вследствие отека, сдавления опухолью, невозможности выполнения прямой ларингоскопии, а также из-за риска развития осложнений во время проведения вводной анестезии 3 из 10 больных были интубированы при сохраненном сознании под местной анестезией с помощью фибробронхоскопа. У 6 пациентов для проведения ИВЛ применена трансларингеальная (оротрахеальная или назотрахеальная) интубация трахеи. Трахеостомия выполнена у 3 больных, причем в 2 случаях она была сделана до перевода в ГНЦ РАМН (см. табл. 2). Поскольку у 1 из больных лимфомой щитовидной железы уровень стеноза находился выше трахеостомического отверстия, трахеостомическая трубка в последующем была заменена трубкой, поддерживающей стойкую стому, — Tracheostoma-Platzhalter-Set (TPS) Multiflex (Rusch, Германия) [37]. Закрытие наружного отверстия трубки Multiflex позволяло уже на ранних этапах выполнять физиологическую деканюляцию, что давало возможность оценивать проходимость дыхательных путей и позволяло больному дышать периодически через естественные дыхательные пути.

Диагностика

У 7 из 10 больных угрожающая жизни обструкция дыхательных путей развилась в дебюте лимфопролиферативного заболевания, при этом в 6 случаях предварительный морфологический диагноз отсутствовал. У 3 больных нарушение проходимости дыхательных путей развилось при первом рецидиве опухоли.

Для верификации диагноза у 2 пациентов выполнена биопсия щитовидной железы, у 3 — биопсированы лимфоузлы (в 2 случаях шейные, в 1 — паховые), у 1 больного с опухолью средостения материал для исследования был получен при торакоскопии. Во всех случаях диагностические мероприятия сопровождались осложнениями: у 2 пациентов на следующие сутки после биопсии шейных лимфоузлов, у 2 других после биопсии щитовидной железы усилился отек мягких тканей шеи. Во всех 4 случаях для поддержания проходимости дыхательных путей потребовалась интубация трахеи и ИВЛ. Больному, подвергшемуся торакоскопической биопсии, из-за нарастания дыхательной недостаточности ИВЛ пришлось продолжить.

У 4 из 10 больных диагноз был установлен еще до развития угрожающей жизни обструкции дыхательных путей (см. табл. 2).

Таким образом, у всех больных биопсия позволила поставить диагноз (перечень диагнозов представлен в табл. 2).

Полихимиотерапия (ПХТ) в условиях ОР была проведена всем больным (см. табл. 2): в 9 случаях курс был начат в течение первых 3 дней, а в одном — через 5 дней после появления клинических признаков обструкции дыхательных путей.

У 4 больных, у которых при развитии клинических признаков обструкции дыхательных путей точный диагноз еще не был поставлен, ПХТ по схеме ЧНОР/ЧНОД [1] была начата по витальным показаниям до завершения обследования, что позволило добиться улучшения проходимости дыхательных путей. В дальнейшем после верификации варианта заболевания и перевода из ОР схема ПХТ была изменена с учетом окончательного диагноза.

Трое больных, у которых обструкция дыхательных путей развилась на фоне рецидива опухоли или неэффективности

проводимого лечения, были переведены на более интенсивные схемы ПХТ, в частности на Деха-BEAM [1].

ПХТ у 9 из 10 больных была начата уже в условиях проведения респираторной поддержки, поскольку в связи с нарушением проходимости дыхательных путей 9 из 10 пациентов на $1,5 \pm 1,5$ сут были интубированы и подключены к респиратору ИВЛ. У 1 больной проходимость дыхательных путей поддерживалась с помощью неинвазивной масочной вентиляции легких в режиме поддержки давлением. У 2 пациентов в связи с тяжестью состояния, почечной недостаточностью дозы препаратов в курсах ПХТ были редуцированы.

ПХТ закончена во время лечения больных в ОР в 5 из 10 случаев. 4 пациентов выписаны из ОР раньше, чем закончился курс ПХТ. 1 больная умерла во время проведения курса ПХТ. Миелотоксический агранулоцитоз развился в 2 случаях (соответственно на 6-е и 9-е сутки пребывания в ОР), через сутки эти больные в связи с улучшением состояния были переведены в гематологическое отделение и помещены в изоляторы для больных с агранулоцитозом.

Осложнения

Пневмония в процессе обследования диагностирована у 5 больных, у 4 из них наряду с вентиляционными нарушениями развилась паренхиматозная ОДН ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, в среднем $218 \pm 36,7$). В процессе лечения у всех, кроме одной умершей больной, коэффициент $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ стал выше 300. В БАЛ в 1 случае выявлен коагулазанегативный стафилококк, в 1 — синегнойная палочка, еще в одном — грамотрицательная палочка.

Сепсис клинически диагностирован у 3 пациентов, бактериemia выявлена у 1 больного (*S. epidermidis*), септический шок — у 1 больной. Инотропные и вазопрессорные препараты вводились двум пациенткам: больной с септическим шоком и больной после сердечно-легочной реанимации в течение 126 и 37 ч соответственно.

Острая почечная недостаточность развилась у 2 больных, но в обоих случаях гемодиализ не потребовался. Нарушения ритма сердца (фибрилляция, асистолия) отмечены у 2 больных. Нарушение сознания (до 8 баллов по шкале Глазго) зарегистрировано у 1 больной, течение болезни у нее осложнилось менингоэнцефалитом, вызванным *Enterococcus spp.*

У одной больной, у которой трахеостомия была выполнена до перевода в ГНЦ РАМН, в последующем развился рубцовый стеноз трахеи.

У пациента с лимфомой щитовидной железы трахеостомия была выполнена в области опухолевого поражения трахеи и пищевода до поступления в ГНЦ РАМН. Трахеостомия осложнилась повреждением пораженной опухолью мембранозной части трахеи и образованием трахеопищеводного свища. После проведения химиотерапии и ликвидации опухолевого стеноза трахеостомическая трубка была заменена на трубку, поддерживающую стойкую стому (Multiflex) [37]. При этом в просвете трахеи не было манжетки, позволяющей изолировать дыхательные пути, больной мог дышать через естественные дыхательные пути, у него была сохранена фонация. В то же время сохранялась возможность ежедневно санировать гортань больному через эту трубку, выполнять регулярные фибробронхоскопии. Для уменьшения риска аспирации желудочным содержимым в ГНЦ РАМН ему была установлена гастростома, через которую для энтерального питания проведен интестинальный зонд, а гастростомическая трубка для постоянного опорожнения желудка была установлена на отток. Такая система была сохранена в течение нескольких месяцев до постепенного спонтанного закрытия трахеопищеводного свища. За это время при крат-

ковременных ухудшениях состояния больного после курсов химиотерапии (развитие мукозита, паренхиматозной ОДН) трубку, поддерживающую стойкую стому, заменяли традиционной трахеостомической трубкой и проводили ИВЛ. После стабилизации состояния вновь устанавливали трубку, поддерживающую стойкую стому.

Среди других осложнений, наблюдавшихся во время лечения в ОР, следует отметить острую асфиксию, асистолию, сердечно-легочную недостаточность (1 случай), кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, возникшей на месте опухолевого образования после ПХТ (1 случай), постинъекционный абсцесс на предплечье (1 случай), выраженный гипотиреоз (3 случая).

Исходы

После начала ПХТ (у 1 больной — в сочетании с лучевой терапией) у 9 пациентов восстановилась проходимость дыхательных путей. В ОР из 9 пациентов умерла только 1 больная, у которой обструкция дыхательных путей осложнилась двусторонней пневмонией, паренхиматозной ОДН, менингоэнцефалитом, ОПН, грамположительным сепсисом, септическим шоком. У остальных больных была успешно завершена респираторная поддержка (ИВЛ, неинвазивная вентиляция легких), они были экстубированы/деканюлированы и выписаны из реанимационного отделения. Продолжительность ИВЛ составила от 3 до 8 дней (в среднем $5,8 \pm 1,7$ дня), длительность пребывания в ОР — от 3 до 20 дней (в среднем $8,8 \pm 5,1$ дня).

Выживаемость в ОР составила 90 %, внутрибольничная выживаемость — 70 %, 28-дневная выживаемость — 90 %, 3-летняя выживаемость — 24 %. Медиана выживаемости составила 11 мес. Причиной смерти больных в отдаленном периоде была прогрессия основного заболевания, ни в одном случае не было рецидива обструкции дыхательных путей.

Паренхиматозная ОДН

При поступлении в ГНЦ РАМН у 8 больных уже в приемном покое была выявлена ОДН, потребовавшая их немедленно перевода в ОР. У 55 больных ОДН развивалась в различные сроки вплоть до 56 сут госпитализации (медиана 2,1 сут). Длительность госпитализации до перевода в ОР у пациентов с острыми лейкозами была значительно меньше, чем у пациентов с лимфомами (см. табл. 1). Первые симптомы поражения легких появились в сроки от 12 ч до 120 дней (медиана 1 день) до перевода больных гемобластомами в ОР. Анамнестически длительность легочного поражения у пациентов с острыми лейкозами была короче, чем у пациентов с множественной миеломой и лимфомами (см. табл. 1).

Причинами развития ОДН у 17 (27 %) из 63 больных был ретиноидный синдром, у 14 (22,2 %) — диффузное поражение легких гемобластомами (у 2 — при множественной миеломе, у 6 — при остром миелоидном лейкозе, у 6 — при лимфоме). Диагноз опухолевого поражения легких в 6 случаях подтвержден при биопсии легкого, в 8 — обнаружением бластных клеток в БАЛ. Помимо неинфекционных причин поражения легких у больных выявлялись и пневмонии, причем у одного и того же больного могли сочетаться инфекционные и неинфекционные причины поражения легких.

Клинически пневмония была диагностирована у 49 (77,8 %) пациентов. Фибробронхоскопия с БАЛ выполнена у 53 из 63 больных. При микробиологическом исследовании БАЛ у 18 (34 %) из 53 больных флоры не обнаружено. У 35 (66 %) пациентов в БАЛ выявлены патогены: у 10 — *Pneumocystis carinii*, у 6 — грибковая пневмония (в т. ч. легочный аспергиллез в 3 случаях), у 12 — грамтри-

кательная флора (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae spp.*), у 15 — грамположительная флора. Вирусные пневмонии выявлены у 11 больных. У всех пациентов с множественной миеломой в БАЛ выявлены патогены, при лейкозах и лимфомах инфекционные возбудители в лаваже определялись реже (табл. 1).

Среди больных острыми миелоидными лейкозами у 12 человек был гиперлейкоцитоз от 41 до $285 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $123 \times 10^9/\text{л}$). У этих больных артериальная гипоксемия развилась либо на фоне гиперлейкоцитоза, либо после начала курса химиотерапии и развития цитолитического синдрома.

Всем 63 больным с ОДН проводилась химиотерапия согласно принятым протоколам [1]. У 57 пациентов опухолевое заболевание системы крови было диагностировано впервые, и им проводился индукционный курс химиотерапии. Лишь 6 (9,5 %) из 63 больных проходили химиотерапию по поводу рецидива заболевания. У 46 пациентов курс химиотерапии проводился в полных дозах, у 17 пациентов в связи с сопутствующей патологией (ОПН и/или печеночная недостаточность) дозы химиопрепаратов были снижены.

Химиотерапия была начата у 13 больных за 1–3 дня до перевода в ОР и продолжена уже в ОР в условиях ОДН; у 50 больных химиотерапия была начата на фоне уже имевшейся ОДН в течение 1–43 дней после поступления в ОР (медиана 2 дня). При этом у пациентов с острыми лейкозами и лимфомами химиотерапия была начата раньше, чем у пациентов с множественной миеломой (см. табл. 1).

В результате проводимой химиотерапии у 41 (65,1 %) из 63 больных в течение 1–52 дней (медиана 6 дней) после поступления в ОР развился агранулоцитоз. Длительность агранулоцитоза составила от 1 до 35 дней (медиана 4 дня). По частоте развития агранулоцитоза и его длительности группы пациентов (см. табл. 1) статистически значимо не различались. Однако у больных острыми лейкозами агранулоцитоз развился раньше, чем у пациентов с лимфомами и множественной миеломой (см. табл. 1).

Тяжесть состояния больных, выраженная по шкале APACHE II, составила $23,5 \pm 4,2$ балла. Коэффициент $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ был равен $182,1 \pm 60,5$. По тяжести состояния и выраженности артериальной гипоксемии группы пациентов значимо не различались (см. табл. 1).

Только оксигенотерапия проводилась 16 больным в течение от 2 до 20 дней (медиана 6 дней). Неинвазивная вентиляция легких выполнена у 39 больных: у 22 больных от 12 ч до 5 дней (медиана 2 дня), у 8 из них неинвазивная вентиляция была успешно завершена. Однако у 14 (35,9 %) пациентов она оказалась неэффективной, они были интубированы и переведены на ИВЛ.

ИВЛ проводилась у 39 больных. Сроки перевода пациентов на ИВЛ после поступления в ОР колебались от 1 до 18 дней (медиана 3 дня). У 3 больных показанием к переводу на ИВЛ стало нарушение сознания вследствие кровоизлияния в головной мозг, в остальных случаях показанием к проведению ИВЛ была прогрессия ОДН. Длительность ИВЛ составила от 12 ч до 90 дней (медиана 7 дней). ИВЛ у пациентов с лимфомами и множественной миеломой проводилась чаще и более длительно, чем у больных острыми лейкозами (см. табл. 1). ИВЛ успешно завершена в 13 (33,3 %) из 39 случаев. Не выявлено статистически значимых различий в частоте успешно завершённой ИВЛ среди больных острыми лейкозами (25 %), лимфомами (46,1 %) и множественной миеломой (33,3 %) (см. табл. 1).

Наиболее часто при лечении ОДН возникали инфекционные осложнения. Из 63 больных клинически сепсис был диагностирован у 38 (60,3 %), септический

шок — у 17 (27,0 %), бактериемия — у 10 (15,9 %) больных. В посевах крови в 2 случаях обнаружены *Acinetobacter baumannii*, в одном — *Pseudomonas aeruginosa*, по одному случаю — сочетание *Acinetobacter baumannii* с *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* с *Enterococcus spp.*, в 5 случаях — грамположительная флора (стафилококки, стрептококки). При лимфомах и множественной миеломе сепсис встречался почти в 2 раза чаще, а септический шок почти в 4 раза чаще, чем при острых лейкозах (см. табл. 1). Чаще, чем при острых лейкозах, выявлялась при множественной миеломе и бактериемия (см. табл. 1). Большую частоту инфекционных осложнений подтверждает и сыровоточный уровень прокальцитонина выше 10 нг/мл, свидетельствующий о тяжелой бактериальной инфекции. Концентрация прокальцитонина более 10 нг/мл выявлялась во всех случаях при множественной миеломе, в 50 % случаев при лимфомах и примерно в $1/3$ случаев при острых лейкозах (см. табл. 1).

Другим частым осложнением была ОПН, которая развивалась у 31 (49,2 %) из 63 больных в разные сроки (от 1 до 56 дней, медиана 1 день) пребывания в ОР. У 21 из них проводилось лечение гемодиализом или гемодиалфильтрацией.

Печеночная дисфункция выявлена у 6 больных, ни в одном случае она не была тяжелой.

Нарушения сознания (8–13 баллов по шкале Глазго) установлены у 13 пациентов. Их причинами в 2 случаях был нейтролейкоз, в 4 — нарушение мозгового кровообращения, в 2 — бактериальный и вирусный энцефалиты, в 2 — пост-реанимационная болезнь, в 1 — сепсис.

Среди других неинфекционных осложнений встречались желудочно-кишечные кровотечения (4 случая), панкреатит (2 случая) и нарушения сердечного ритма (3 случая).

Группа выживших больных не отличалась от группы умерших ни по исходной тяжести состояния по шкале APACHE II ($23,9 \pm 4,0$ vs $23,8 \pm 4,4$ балла), ни по исходной выраженности гипоксемии по $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($188,8 \pm 51,0$ vs $174,3 \pm 70,2$). Более того, после завершения химиотерапии у большинства больных наблюдалось даже утяжеление состояния, выражавшееся в увеличении по шкале APACHE II до $26,2 \pm 4,9$ балла. Однако к моменту выписки из ОР в группе выживших тяжесть состояния по APACHE II становилась меньше, в то время как в группе умерших она нарастала, а различия между выжившими и умершими стали статистически значимыми ($14,6 \pm 3,8$ vs $31,6 \pm 6,8$ балла). Коэффициент $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ к окончанию пребывания в ОР значимо ($p = 0,01$) уменьшился в группе выживших и не изменялся в группе умерших ($343,5 \pm 56,8$ vs $172,9 \pm 93,0$ соответственно). Выжившие больные с ОДН не отличались статистически значимо от умерших ни по частоте возникновения агранулоцитоза ($60,0$ vs $71,4$ %), ни по его продолжительности ($7,5 \pm 7,8$ vs $6,6 \pm 5,9$ сут).

Длительность пребывания больных в ОР составила от 2 до 150 сут ($18,5 \pm 22,7$ сут). Срок пребывания в ОР больных острыми лейкозами был в 2–3 раза меньше, чем пациентов с лимфомами и множественной миеломой (см. табл. 1). Пациенты с микробиологически доказанной инфекцией (33 человека) находились в ОР дольше, чем пациенты (30 человек), у которых не было выявлено возбудителей ($22,1 \pm 18,0$ vs $12,2 \pm 11,3$ сут; $p = 0,01$). Выживаемость в ОР больных с доказанной и недоказанной инфекцией статистически значимо не различалась ($45,4$ vs $66,7$ %; $p = 0,140$).

Общая выживаемость больных в ОР составила 55,6 % (35 из 63 больных). Значения общей выживаемости в группах пациентов с разными нозологиями статистически значимо не различались. Общая 28-дневная выживаемость составила 62 %, 3-летняя общая выживаемость больных с паренхиматозной ОДН, прошедших ОР, — 20 %.

Таблица 3. Факторы, связанные с летальностью в ОИТ, по результатам логистического регрессионного анализа

Фактор	Отношение шансов	95% доверительный интервал	<i>p</i>
ИВЛ	34,58	3,76–317,91	0,002
ОПН	6,17	1,48–25,79	0,014

Таблица 4. Факторы, связанные с длительностью жизни в ОИТ, по результатам анализа выживаемости с применением модели пропорционального риска Кокса

Фактор	Относительный риск	95% доверительный интервал	<i>p</i>
ИВЛ	5,25	1,06–95,41	0,04
ОПН	1,90	0,82–5,23	0,14

С помощью частотного анализа таблиц сопряженности выявлены следующие статистически значимо связанные с летальностью в ОР показатели: клинически установленный диагноз сепсиса ($p = 0,01$), септический шок ($p = 0,01$), доказанная инфекция ($p = 0,05$), сыровоточный уровень прокальцитонина более 10 нг/мл, нарушения функции печени ($p = 0,05$), ОПН и проведение заместительной почечной терапии ($p = 0,01$), ИВЛ ($p = 0,01$), нарушения сознания ($p = 0,01$), эффективность проводимой терапии гемобласто-за к 30 дням пребывания в ОР ($p = 0,01$).

Отобранные частотным анализом показатели были также проанализированы с помощью пошаговых процедур логистического анализа. В результате получено, что с летальностью статистически значимо связаны только такие факторы, как наличие ИВЛ и ОПН, причем влияние на летальность фактора ИВЛ значительно сильнее, чем влияние ОПН (табл. 3).

В проведенном логистическом анализе целевым параметром являлась летальность в ОР, т. е. дихотомический параметр, характеризующий жизненный статус больного при выписке из ОР. Для проверки его результатов дальнейшего анализа в качестве целевого параметра был подвергнут такой непрерывный показатель, как длительность жизни. Для этого были применены методы анализа выживаемости с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

В результате пошагового анализа с применением модели Кокса получено, что на выживаемость в ОР наиболее сильно влияют те же факторы, которые были отобраны пошаговой логистической процедурой анализа, — наличие ИВЛ и ОПН (табл. 4).

Статистически незначимой оказалась связь выживаемости с такими показателями, как наличие агранулоцитоза, количество бластных клеток в костном мозге, исходная тяжесть состояния по шкале APACHE II и выраженность артериальной гипоксемии.

О роли эффективности контроля опухолевого роста с помощью химиотерапии свидетельствует тот факт, что у 87 % пациентов, которые были выписаны из ОР к 60-му дню наблюдения, достигнуты либо ремиссия гемобласто-за, либо уменьшение опухоли. Умершие больные либо «не дожили» до ремиссии заболевания, либо химиотерапия у них оказалась неэффективной.

Сравнение выживаемости при паренхиматозной и обструктивной ОДН

Как видно на рис. 1, если в течение первого месяца лечения выживаемость больных с обструктивной ОДН (90 vs 62 %; $p < 0,001$) значительно превышала таковую у больных с паренхиматозной ОДН, то через 3 года кривые их выживаемости практически сравнялись (соответственно 15 и 20 %).

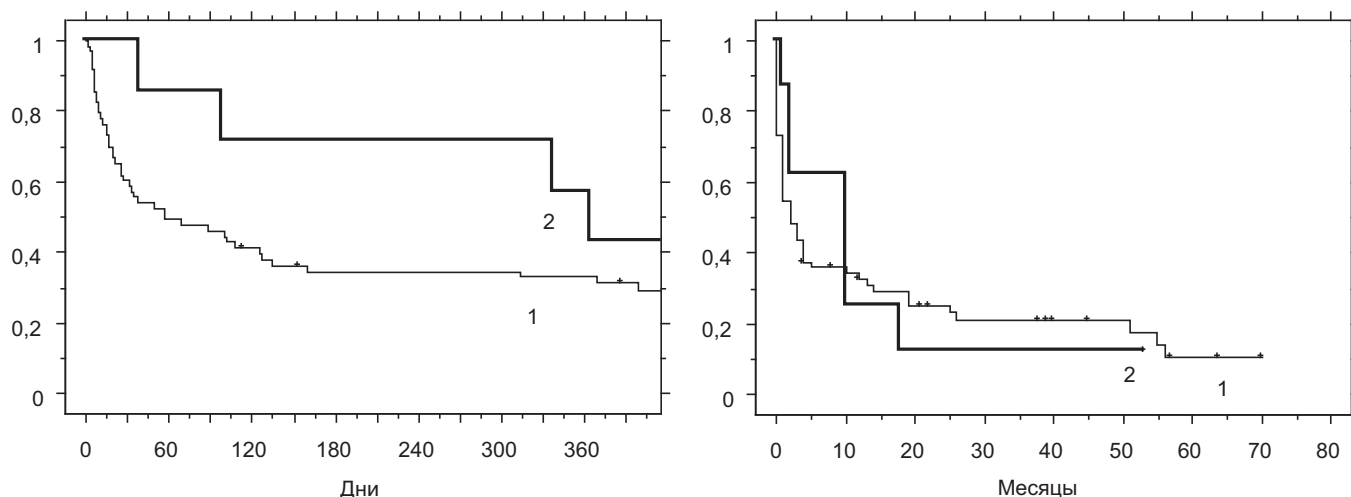


Рис. 1. Сравнение кривых выживаемости больных с паренхиматозной (кривая 1) и обструктивной ОДН (кривая 2), которым проводилась химиотерапия

ОБСУЖДЕНИЕ

Химиотерапия при обструктивной ОДН

Обструкция дыхательных путей у больных с лимфатическими опухолями может возникнуть по различным причинам и на разных уровнях. Среди наблюдавшихся нами пациентов локализация сужения дыхательных путей и ее причины были следующими: обструкция глотки увеличенными миндалинами, сдавление гортани и верхней трети трахеи опухолью щитовидной железы, сдавление трахеи и крупных бронхов опухолью средостения. В отдельных случаях обструкция усугублялась опухолевой инфильтрацией кожи и подкожной клетчатки, а также отеком мягких тканей, вызванным синдромом верхней полой вены или последствиями биопсии лимфоузлов. Вентиляционная недостаточность иногда сочеталась с поражением возвратных и диафрагмальных нервов. Помимо описанных причин имеются сообщения о нарушениях проходимости трахеи и бронхов, вызванных первичной лимфатической опухолью слизистых оболочек [25, 38]. Однако в нашей практике такие случаи не встречались.

Самой частой лимфатической опухолью щитовидной железы является диффузная В-крупноклеточная лимфома, которая и была диагностирована у обоих наблюдавшихся нами больных. Следует отметить, что опухоли лимфатической системы составляют всего лишь 1–5 % всех новообразований щитовидной железы. Различные признаки обструкции дыхательных путей имеются у 40 % пациентов с лимфомами щитовидной железы, в 30–34 % случаев развивается стрidor [24, 39–41]. Нередко лимфатические опухоли щитовидной железы протекают под маской хронического аутоиммунного тиреоидита, и лишь увеличение размера органа с быстро прогрессирующей обструкцией дыхательных путей становится показанием к диагностической биопсии, проясняющей истинную природу процесса [42].

Обструкция дыхательных путей вследствие поражения миндалин выявлена нами только у 1 больной. Изолированное поражение миндалин лимфатической опухолью встречается редко. Как и в случае с щитовидной железой, у подавляющего большинства (> 80 %) больных с изолированной лимфатической опухолью миндалин диагностируют диффузную В-крупноклеточную лимфому. Среди первичных лимфатических опухолей этой же локализации встречаются также MALT-лимфомы (из лимфоидной ткани слизистых оболочек), различные T/NK-клеточные лимфомы, лимфомы маргинальной и мантийной зон. Следует отметить, что при лимфоме мантийной зоны миндалин крайне редко бывают

единственным очагом опухолевого роста. При этой опухоли поражение миндалин гораздо чаще выявляется на фоне генерализованного процесса с вовлечением как лимфатических, так и нелимфатических органов [43]. В силу анатомических особенностей кольца Вальдейера опухоли миндалин закономерно приводят к развитию дисфагии и нарушению проходимости дыхательных путей (частота обструкции дыхательных путей при лимфатических опухолях вальдейерова кольца достигает 68 %)[43]. Описан случай периферической Т-клеточной лимфомы миндалин, впервые проявившейся синдромом ночного апноэ [44].

Значительно чаще нарушение проходимости дыхательных путей обусловлено обструкцией трахеи и крупных бронхов. Их обструкция может быть вызвана как первичной лимфатической опухолью трахеи и бронхов, так и первичной или метастатической опухолью средостения.

Первичные лимфатические опухоли трахеи крайне редки. При анализе 425 случаев опухолей трахеи за период между 1930 и 1989 г. описан только 1 случай (0,23 %) лимфомы [45]. Несмотря на свою редкость, эти опухоли представляют большую опасность, т. к. лимфатические опухоли трахеи часто вызывают угрожающую жизни обструкцию. Первичные эндобронхиальные лимфомы регистрируются несколько чаще эндотрахеальных, но прижизненно диагностируются редко. Отчасти это обусловлено тем, что бронхоскопия выполняется только у больных, предъявляющих жалобы. По данным аутопсий эндобронхиальная лимфома чаще поражает крупные бронхи [22].

Среди наблюдавшихся нами пациентов с новообразованиями лимфатической системы чаще всего встречалось сдавление трахеи и крупных бронхов медиастинальной опухолью. Выделяют так называемый синдром критической медиастинальной массы, при котором опухоль не только угрожает проходимости дыхательных путей, но и ведет к обструкции верхней полой вены, снижению фракции выброса правого желудочка и правожелудочковой недостаточности, а также компрессии легочной артерии и миокарда [46]. В этих условиях обеспечение проходимости дыхательных путей представляет собой сложную задачу.

Прогноз проходимости дыхательных путей при их обструкции лимфатической опухолью может быть обеспечен разными способами. У большинства больных мы использовали трансларингеальную (оротрахеальную или назотрахеальную) интубацию. Однако применение общей анестезии, миорелаксантов для интубации трахеи в этих случаях опасно. Введение анестетиков в условиях фиксированного сниженного сердечного выброса может привести к еще

большей депрессии миокарда и неэффективному кровообращению. Релаксация гладких мышц ведет к ослаблению мышечно-хрящевого скелета дыхательных путей, что может усугубить их сдавление извне, а вследствие паралича диафрагмы снижается нормальный градиент трансплеврального давления, поддерживающий дилатацию дыхательных путей [47, 48].

Фактором риска возникновения острой обструкции при общей анестезии служит выявленное до операции уменьшение поперечного сечения трахеи более чем на 35–50 % и скорости экспираторного потока более чем на 50 % [46]. Кроме того, вследствие деформации, отека, смещения анатомических ориентиров при прямой ларингоскопии может не визуализироваться голосовая щель, поэтому выполнение интубации становится невозможным. Но даже при успешной интубации трахеи уровень стеноза может оказаться дистальнее интубационной трубки, и проходимость дыхательных путей при этом не будет обеспечена [26]. Поэтому более безопасным считается выполнение интубации трахеи под местной анестезией по фибробронхоскопу при сохраненном сознании больного и в наиболее комфортном для него положении. Кроме того, фибробронхоскопия позволяет оценить уровень и выраженность стеноза дыхательных путей.

Среди наблюдавшихся нами больных почти у половины необходимые диагностические манипуляции привели к ухудшению состояния и нарастанию обструктивного синдрома, несмотря на то что проводились они в условиях местной анестезии. Описан случай, когда у женщины на 34-й неделе беременности в связи с выявленной опухолью средостения, сдавившей трахею, родоразрешение после интубации трахеи было проведено в положении полусидя, поскольку в положении лежа невозможно было обеспечить вентиляцию легких. После успешного родоразрешения больной выполнили биопсию опухоли средостения, при которой была диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома [49].

Лишь в одном случае нам удалось избежать интубации трахеи, поддерживая проходимость дыхательных путей с помощью неинвазивной вентиляции легких. Описан случай использования с этой целью ларингеальной маски [50]. В одном случае для поддержания проходимости дыхательных путей нами впервые была использована трубка, сохраняющая стойкую стому [37]. Применение этой трубки стало возможным, поскольку уровень стеноза трахеи был значительно выше трахеостомы, установленного до поступления больного в наше учреждение.

Анализируя результаты использования различных методов для обеспечения проходимости дыхательных путей, следует отметить, что среди наблюдавшихся нами больных трахеостомия, по нашему мнению, была оправдана лишь в 1 из 10 случаев, когда ситуация осложнилась синегнойным сепсисом и паренхиматозной дыхательной недостаточностью. У остальных 2 больных трахеостома была установлена до поступления в наше учреждение, причем в обоих случаях операция спровоцировала тяжелые осложнения (трахеопищеводный свищ, рубцовый стеноз трахеи). При обструктивной дыхательной недостаточности мы предпочитаем воздерживаться от трахеостомии так долго, как это возможно. Это обусловлено несколькими причинами. Во-первых, обструктивной дыхательной недостаточности часто сопутствует синдром верхней полой вены, дислокация трахеи, а также отек и воспалительная инфильтрация мягких тканей в зоне потенциального хирургического вмешательства. Все это делает процедуру трахеостомии крайне опасной. Во-вторых, зона обструкции нередко оказывается ниже уровня, на котором

обычно выполняется трахеостомия. Примером может служить случай, когда у пациента с большой опухолевой массой в средостении трахеостомии пришлось выполнять на внутригрудном отделе трахеи [51, 52].

Однако основная причина, по которой мы стараемся воздерживаться от трахеостомии, заключается в высокой химио- и радиочувствительности новообразований лимфатической системы, позволяющей надеяться на быстрое уменьшение опухоли и восстановление проходимости дыхательных путей [1]. Начатая по витальным показаниям ПХТ у больных с лимфомами позволяет быстро улучшить проходимость дыхательных путей. В случаях, когда обструкция возникла в результате прогрессии опухоли на фоне устойчивости к проводимому лечению или в рецидиве заболевания, интенсификация ПХТ или сочетание ее с лучевой терапией также приводили к быстрой ликвидации обструкции. О быстром восстановлении проходимости дыхательных путей у пациентов с лимфатическими опухолями сообщают и другие авторы [25, 26, 28, 53].

Описаны и другие методы восстановления проходимости дыхательных путей у больных с лимфомами: абляция опухоли с помощью лазера [27, 53, 54], лучевой терапии [41], частичная резекция при ригидной бронхоскопии [26], стентирование трахеи [29, 51], резекция долей или субтотальная резекция пораженной щитовидной железы [24, 41]. В наших наблюдениях во всех случаях удалось восстановить проходимость дыхательных путей с помощью противоопухолевой терапии, поэтому подобные инвазивные методы восстановления проходимости дыхательных путей, на наш взгляд, должны применяться лишь в тех случаях, когда не удастся достичь эффекта с помощью консервативного лечения.

Химиотерапия при паренхиматозной ОДН

Как показало проведенное исследование, ОДН у больных острыми лейкозами развивается стремительнее, чем у больных с лимфомами и множественной миеломой: у них в 5–8 раз короче легочный анамнез, в 3 раза меньше срок от госпитализации в стационар до развития ОДН. Возможно, это обусловлено различными причинами поражения легких при острых лейкозах, лимфомах и множественной миеломе. При острых лейкозах наряду с инфекционными большая роль принадлежит неинфекционным причинам поражения легких. Среди обследованных нами пациентов с острыми лейкозами наиболее частыми причинами ОДН были гиперлейкоцитоз и ретиноидный синдром. Некоторые авторы высказывают мнение, что появление очаговых изменений в легких у больных с гиперлейкоцитозом всегда должно наводить на мысль о возможном лейкозном поражении легких [14, 55, 56]. Частота развития легочных лейкоствозов при гиперлейкоцитозе более $100 \times 10^9/\text{л}$ составляет от 27 до 46 % [57, 58], они чаще возникают при острых нелимфобластных, чем лимфобластных лейкозах [59]. При лейкоствозах возникает частичная или полная обструкция просвета сосудов агрегатами лейкозных клеток и тромбами, острое нарушение перфузии в легких, выявляемое при скintiграфии [60], что может быть ошибочно расценено как тромбоэмболия легочной артерии [61]. Помимо обструкции сосудов при гистологическом исследовании в легочной ткани при гиперлейкоцитозе выявляется диффузная инфильтрация бластными клетками интерстиция, альвеол, междольково-артериальных перегородок и их отек [62, 63]. В этих случаях улучшение состояния больных удастся достичь только после химиотерапии и снижения уровня лейкоцитов [63]. В то же время химиотерапия и цитолитический синдром также могут привести к поражению легких. При описании осложнений массивного ци-

толиза большинство авторов уделяют основное внимание возможности развития ОПН, гиперкалиемии, гиперурикемии [64]. Меньше известно о поражении легких при массивном цитолизе. Имеются лишь единичные клинические наблюдения ОДН при цитолизе, при которых в ткани легких гистологически описываются альвеолярные повреждения, кровоизлияния [62, 65, 66]. Поражение легких при цитолизе обусловлено действием молекул адгезии, цитокинов и других белков, синтезируемых лейкоцитами и высвобождаемых при их лизисе, что приводит к агрегации лейкоцитарных тромбов, эндотелиальным и альвеолярным повреждениям [62]. Сходные механизмы поражения легких имеют место при ретиноидном синдроме. Частота ретиноидного синдрома среди больных острым промиелоцитарным лейкозом при приеме полностью транс-ретиноевой кислоты может достигать 68 % [67]. При гистологическом исследовании легких у больных, умерших от ретиноидного синдрома, выявляются внутриальвеолярные миелоидные инфильтраты, отек, экссудация фибрина, легочный капиллярит, диффузные альвеолярные кровоизлияния [68]. Среди возможных патогенетических механизмов поражения легких при ретиноидном синдроме рассматривают повышенную экспрессию молекул адгезии на опухолевых промиелоцитах, высвобождение из них таких медиаторов воспаления, как катепсин G и серотониновые протеазы, вызывающих повышение проницаемости легочных капилляров [67].

В нашем исследовании быстрой прогрессией гемобластоза, вовлечением легких в опухолевый процесс объясняется необходимость более раннего начала химиотерапии, более быстрое развитие агранулоцитоза у больных острыми лейкозами, чем у больных с миеломой и лимфомами.

Наиболее частыми причинами развития ОДН были инфекционные поражения легких, причем клинически пневмонии диагностировались чаще, чем подтверждались затем микробиологическими исследованиями. В 34 % случаев при исследовании БАЛ у больных с подозрением на пневмонию нам не удалось выявить патогенной флоры. Наши данные подтверждаются результатами других исследователей, которые при клинически диагностированной пневмонии у больных гемобластозами не смогли ее подтвердить микробиологическим исследованием в 24 (45 %) из 53 случаев, причем особенно сложно было установить этиологию поражения легких у пациентов после высокодозной химиотерапии [69].

Инфекционные осложнения у больных гемобластозами в ОР во многом определяют их прогноз. По данным различных авторов, у этого контингента пациентов бактериемия выявлялась в 18–22 % случаев [7, 9, 70], септический шок — в 19–33 % [3, 33, 69]. В нашем исследовании эти осложнения встречались соответственно в 16 и 27 % случаев, однако имелись большие различия в частоте и тяжести инфекционных осложнений у больных различными гемобластозами. Частота микробиологически доказанных пневмоний, сепсиса, бактериемий, септического шока, высокого уровня прокальцитонина была больше среди пациентов с множественной миеломой и лимфомами по сравнению с больными острыми лейкозами. При этом продолжительность периода агранулоцитоза у этих групп больных значительно не различалась. Указанные различия можно объяснить как особенностями самих гемобластозов, так и проводимой соответствующей химиотерапией. Нарушение секреции иммуноглобулинов, включение в курсы химиотерапии помимо цитостатических препаратов глюкокортикостероидных гормонов, препаратов, подавляющих функцию лимфоцитов, приводит к тому, что при лимфомах и множественной миеломе страдает не только клеточный, но и гуморальный иммунитет. Именно поэто-

му пациенты с миеломой и лимфомами более подвержены инфекционным осложнениям, которые требуют более длительной терапии, чем неинфекционные легочные поражения. Отсюда более чем в 2 раза большая продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОР пациентов с множественной миеломой и лимфомами по сравнению с больными острыми лейкозами.

При анализе данных нашего исследования необходимо попытаться ответить на вопрос: не целесообразно ли сначала вылечить инфекцию и лишь затем начать химиотерапию? Подобная тактика вполне оправдана у больных в состоянии ремиссии либо у больных, которым показано плановое химиотерапевтическое лечение. Совершенно иная ситуация складывается в дебюте гемобластоза либо при его рецидиве, когда наряду с бурным ростом опухоли, обусловленным ею подавлением иммунитета, опухолевой инфильтрацией органов присоединяются инфекционные осложнения. В таких условиях нельзя вначале отдельно вылечить пневмонию, а затем начать лечение лейкозной инфильтрации легких либо «миеломного легкого», нельзя вначале вылечить сепсис и лишь затем начать лечить причину, приведшую к его развитию, например опухолевый агранулоцитоз. У этой категории больных интенсивная химиотерапия и интенсивная антибактериальная терапия должны проводиться одновременно! Именно положительный ответ на химиотерапию через месяц от начала лечения стал одним из факторов, ассоциирующимся с благоприятным прогнозом в обследованной нами группе пациентов. Нами специально взят для оценки результативности химиотерапии срок 30 дней, поскольку за это время у большинства больных химиотерапия уже окончена и можно объективно оценить ее эффект. К концу второго месяца лечения у 87 % выживших больных была достигнута ремиссия. Можно предположить, что пациенты, у которых не был получен положительный результат от химиотерапии, не дожили до момента возможного наступления этого эффекта. Этим обстоятельством можно объяснить результат, полученный бельгийскими исследователями [71]. В их исследовании больные гемобластозами, госпитализированные по поводу тяжелого сепсиса и септического шока, которые в течение последних 3 нед. до госпитализации получали химиотерапию, имели общую смертность в ОР и 28-дневную смертность ниже, чем те больные, которым химиотерапия не проводилась (33 vs 48 % и 41 vs 57 % соответственно; $p = 0,04$) [71]. О том, что отсутствие ремиссии или ответа на химиотерапию связано с более высокой летальностью больных гемобластозами, которым проводилась интенсивная сопроводительная терапия, упоминали и другие авторы [4, 9, 72]. Эти данные противоречат результатам исследования P. Massion и соавт. [73], изучавших смертность больных гемобластозами, которым проводилась интенсивная терапия в зависимости от состояния основного заболевания. Оказалось, что прогноз гемобластоза не влиял ни на смертность в ОР, ни на внутрибольничную смертность, ни даже на 6-месячную смертность. Лишь при длительных сроках наблюдения, превышавших 1 год, было установлено влияние основного заболевания на смертность. Авторы делают вывод, что кратковременный прогноз у больных гемобластозами определяется только критическим синдромом, но не состоянием основного заболевания. В наше исследование были включены только те пациенты, которым химиотерапия проводилась по жизненным показаниям, т. е. лица, которые по основному заболеванию относились к категории прогностически неблагоприятных (гиперлейкоцитоз, лейкозное поражение легких и т. д.). Поскольку у многих из них критическое состояние было обусловлено тяжестью или прогрессией гемо-

бластоза, результат его лечения определял краткосрочный прогноз. Чрезвычайно важен тот факт, что больные, выписанные из ОР, имели отдаленную общую выживаемость, соответствующую общей выживаемости, известной для данной нозологической формы гемобластоза.

Для оценки тяжести состояния и прогноза в интенсивной терапии используется шкала APACHE II [36]. Эта шкала может применяться для стратификации прогноза у больных гемобластозами [74], но даже при одинаковых баллах по этой шкале смертность среди онкогематологических больных выше, чем среди пациентов без злокачественных новообразований [72, 74]. Это означает, что в ОР прогноз у больных гемобластозами хуже, чем у пациентов с общесоматическими заболеваниями. Результаты нашего исследования доказывают, что исходная тяжесть состояния по шкале APACHE II не является статистически значимым фактором для стратификации прогноза у данной категории пациентов. Более того, тяжесть состояния больных по шкале APACHE II увеличивалась во время проведения химиотерапии и развития миелотоксического агранулоцитоза. Также не является значимой исходная артериальная гипоксемия. Следовательно, исходная тяжесть состояния по шкале APACHE II и исходная артериальная гипоксемия не могут быть причиной отказа в проведении интенсивной терапии ОДН одновременно с назначением химиотерапии у больных гемобластозами.

Какие же факторы влияют на неблагоприятный исход интенсивной терапии ОДН у больных гемобластозами после проведенной в этих условиях химиотерапии? Мы проанализировали влияние на выживаемость в ОР различных факторов двумя статистическими методами: частотным анализом и логистической регрессией.

Фактором, статистически значимо связанным с летальным исходом в ОР у больных гемобластозами с ОДН, является нарушение сознания.

Другими факторами, которые ассоциируются с летальностью в ОР, служат клинически установленные диагнозы сепсиса и септического шока. Результаты других исследований, в которых показано, что сепсис и септический шок связаны с высокой летальностью у больных гемобластозами [3, 4, 72], подтверждают это. Присоединением тяжелой бактериальной инфекции объясняется и более частое выявление в нашем исследовании в группе умерших больных сывороточного уровня прокальцитонина более 10 нг/мл. Бактериemia во многих работах [8, 70, 75] расценивается как неблагоприятный прогностический фактор у больных гемобластозами. Однако в отдельных исследованиях бактериemia служила благоприятным прогностическим фактором (среди выживших больных гемобластозами положительные посевы крови выявлялись чаще, чем среди умерших) [7, 9]. Авторы объясняют это тем, что идентификация патогена позволила назначить больным соответствующую антибактериальную терапию и предотвратить развитие у них органной патологии [7].

Поскольку развитие инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями часто связано с нейтропенией, важно отметить, что для данной группы пациентов, которым проводилась химиотерапия в условиях ОР, вклад в летальность такого фактора, как агранулоцитоз, оказался незначимым как по результатам логистической регрессии, так и частотного анализа. Более того, не установлено влияния на летальность и такого фактора, как продолжительность агранулоцитоза. Данные литературы в отношении влияния агранулоцитоза на смертность больных гемобластозами в ОР противоречивы. Наряду с сообщениями о его неблагоприятном влиянии [9, 74] имеются данные, что он сам

по себе не является предиктором летального исхода у больных гемобластозами в ОР [4, 12, 76]. В нашем исследовании агранулоцитоз после химиотерапии развился у большинства пациентов. У части из них (например, пациенты с гиперлейкоцитозом, ретиноидным синдромом) развитие агранулоцитоза сопровождалось разрешением ОДН, и они выписывались из ОР.

Связь ИВЛ с летальным исходом подтверждена различными статистическими методами. В настоящее время, несмотря на применение современных респираторов, режимов вентиляции, смертность среди онкогематологических больных при проведении ИВЛ достигает 62–85 % [5, 12–14, 76, 77]. Методом респираторной поддержки, позволившим снизить летальность, стала неинвазивная вентиляция легких [4]. В нашем исследовании неинвазивная вентиляция легких позволила купировать ОДН без перевода на ИВЛ у 8 больных. Смертность при использовании ИВЛ составила 67 %, т. е., несмотря на проводимую химиотерапию, у 33 % больных в условиях проведения ИВЛ и ПХТ удалось достичь показателей, сопоставимых с результатами других исследований, в которых химиотерапия не проводилась вовсе.

Фактором, связанным с неблагоприятным исходом в ОР, является ОПН. В ОР у больных гемобластозами ОПН встречается в 4 раза чаще, чем у пациентов без онкогематологических заболеваний [78]. По данным D.D. Venoit и соавт. [78], 23 % больных гемобластозами, госпитализированных в ОР, нуждались в проведении заместительной почечной терапии. В нашем исследовании заместительная почечная терапия потребовалась в 33 % случаев, т. е. каждому третьему больному. Непосредственно от ОПН не умер ни один пациент, тем не менее ОПН утяжеляет состояние больных.

Сравнивая эффективность лечения при обструктивной и паренхиматозной ОДН, следует отметить, что у больных, у которых ПХТ была начата в условиях угрожающей жизни обструкции дыхательных путей и ИВЛ, 28-дневная выживаемость составила 90 % по сравнению с 62 % у пациентов с паренхиматозной ОДН. Однако 3-летняя выживаемость среди пациентов с обеими формами ОДН сравнялась (15 % — при обструктивной и 20 % — при паренхиматозной). Это обусловлено тем, что многие злокачественные новообразования лимфатической системы на фоне химиотерапии уменьшаются в размере иногда довольно быстро, но достичь полной ремиссии, служащей непременным условием хорошего долгосрочного прогноза, удается не всегда.

Таким образом, если краткосрочный прогноз при проведении химиотерапии у больных с ОДН зависит как от эффективности интенсивной поддерживающей терапии, так и от ответа опухоли на химиотерапию, то долгосрочный прогноз полностью определяется только биологией опухоли и эффективностью проводимого химиотерапевтического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002.
2. Buchner T. Acute leukemia. Curr. Opin. Hematol. 1993: 172–82.
3. Lamia B., Hellot M.-F., Girault C. et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. Intens. Care Med. 2006; 32: 1560–8.
4. Azoulay E., Recher C., Alberti C. et al. Changing use of intensive care for hematological patients: the example of multiple myeloma. Intens. Care Med. 1999; 25: 1395–401.
5. Evison J. M., Rickenbacher P., Ritz R. et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. Swiss Med. Wkly. 2001; 131: 681–6.

6. Silfvast T., Pettila V., Ihalainen A., Elonen E. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47: 301–6.
7. Benoit D.D., Vandewoude K.H., Decruyenaere J.M. et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 104–12.
8. 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.
9. Depuydt P.O., Benoit D.D., Vandewoude K.H. et al. Outcome in Noninvasively and Invasively Ventilated Hematologic Patients With Acute Respiratory Failure. *Chest* 2004; 126: 1299–306.
10. Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Галстян Г.М. Рождение и современное состояние реанимационной гематологии. *Гематол. и трансфузиол.* 2001; 3: 59–64.
11. Azoulay E., Alberti C., Bornstain C. et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 519–25.
12. Kroschinsky F., Weise M., Illmer Th. et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intens. Care Med.* 2002; 28: 1294–300.
13. Галстян Г.М. Септический шок и острая дыхательная недостаточность в гематологической клинике: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003: 48.
14. Горелов В.Г. Эффективность искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у больных гемобластозами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994: 23.
15. 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.
16. Schuster D.P. Everything that should be done — not everything that can be done. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 508–9.
17. Azoulay E., Moreau D., Alberti C. et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intens. Care Med.* 2000; 26: 1817–23.
18. Hinds C.J., Martin R., Quinton P. Intensive care for patients with medical complications of hematological malignancy: is it worth it? *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1998; 128: 1467–73.
19. Brunet F., Lanore J.J., Dhainaut J.F. et al. Is intensive care justified for patients with haematological malignancies? *Intens. Care Med.* 1990; 16: 291–7.
20. Azoulay E., Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intens. Care Med.* 2006; 32: 3–5.
21. Vander N.J., Sorhage F., Bach A.M. et al. Abnormal Flow Volume Loops in Patients with intrathoracic Hodgkin's disease. *Chest.* 2000; 117: 1256–61.
22. Джумабаева Б.Т., Кременецкая А.М., Шавлохов В.С. и др. Сравнительный анализ эффективности терапии первичной медиастинальной В-клеточной лимфосаркомы программами 1, 2 и 3-й генерации. *Гематол. и трансфузиол.* 2003; 48(4): 11–3.
23. Ben-Ari J., Schonfeld T., Harlev E. et al. Life-Threatening Airway Obstruction Secondary to Mass in Children—A Preventable Event? *Pediatr. Emerg. Care* 2005; 21: 427–30.
24. Sippel R.S., Gauger P.G., Angelos P. et al. Palliative Thyroidectomy for Malignant Lymphoma of the Thyroid. *Ann. Surg. Oncol.* 2002; 9: 907–11.
25. Takami A., Okumura H., Maeda Y. et al. Primary Tracheal Lymphoma: Case Report and Literature Review. *Int. J. Hematol.* 2005; 82: 338–42.
26. Frost I., Ross-Russell R., Bass S., Burke A. A rapidly advancing mediastinal mass — overcoming tracheobronchial obstruction. *Pediatr. Anesth.* 2007; 17: 893–6.
27. Kiani B., Magro C.M., Ross P. Jr. Endobronchial Presentation of Hodgkin Lymphoma: A Review of the Literature. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76: 967–72.
28. Oghalai J.S., Giannoni C., Donovan D.T. et al. Aggressive cervical lymphoma presenting as airway obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 120: 610–3.
29. Huang I.A., Hsia S.H., Wu C.T. et al. Combined chemotherapy and tracheobronchial stenting for life-threatening airway obstruction in a child with endobronchial non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004; 21: 725–9.
30. Галстян Г.М., Городецкий В.М., Готман Л.Н. и др. Поражения легких при острой дыхательной недостаточности у больных с депрессиями крововетворения. *Тер. арх.* 2002; 4: 25–35.
31. Ewig S., Clasmacher A., Ulrich B. et al. Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy. Outcome and prognosis. *Chest* 1998; 114: 444–51.
32. Silfvast T., Pettila V., Ihalainen A., Elonen E. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47: 301–6.
33. Benoit D.D., Depuydt P.O., Vandewoude K.H. et al. Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intens. Care Med.* 2006; 32: 93–9.
34. Azoulay E., Fieux F., Moreau D. et al. Acute monocytic leukaemia presenting as respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1329–33.
35. Воробьев А.И. Сепсис. Дискуссия за круглым столом. *Тер. арх.* 1986; 3: 109–23.
36. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 818–29.
37. Галстян Г.М., Кесельман С.А., Фоломеев В.Н., Сотников В.Н. Использование устройства, сохраняющего стойкую трахеостому. *Инфек. в хир.* 2007; 5(4): 50–4.
38. Lee I.-J., Kim S.H., Koo S.H. et al. Bronchus-Associated Lymphoid Tissue (BALT) Lymphoma of the Lung Showing Mosaic Pattern of Inhomogeneous Attenuation on Thin-section CT: A Case Report. *Korean J. Radiol.* 2000; 1: 159–61.
39. Aozasa K., Inoue A., Tajima A. et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: Analysis of 79 patients with an emphasis on histologic prognostic factors. *Cancer* 1986; 58: 100–4.
40. Staunton H., Greening W. Clinical diagnosis of thyroid cancer. *BMJ.* 1973; 4: 532–5.
41. Harrington K.J., Michalaki V.J., Vini L. et al. Management of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: the Royal Marsden Hospital experience. *Br. J. Radiol.* 2005; 78: 405–10.
42. Honing M.L.H., Seldenrijk C.A., de Maat C.E.M. Primary thyroid lymphoma. 1998; 52: 75–8.
43. Quinones-Avila M.P., Gonzalez-Longoria A.A., Admirand J.H., Medeiros L.J. Hodgkin Lymphoma Involving Waldeyer Ring. A Clinicopathologic Study of 22 Cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 123: 651–6.
44. Gomez-Merino E., Arriero J.M., Chiner E. et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome as First Manifestation of Pharyngeal Non-Hodgkin's Lymphoma. *Respiration* 2003; 72: 107–9.
45. Fidas P., Wright C., Harris N.L., Urba W., Grossbard M.L. Primary tracheal non-Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature. *Cancer* 1996; 77: 2332–8.
46. Shamberger R.C. Preanesthetic evaluation of children with anterior mediastinal masses. *Semin. Pediatr. Surg.* 1999; 8: 61–8.
47. Neuman G.G., Weingarten A.E., Abramowitz R.M. et al. The anesthetic management of the patient with an anterior mediastinal mass. *Anesthesiology* 1984; 60: 144–7.
48. Weinbroum A.A., Kidron A., Mohr R. et al. Multidisciplinary management of life-threatening tracheal obstruction. *Resuscitation* 2005; 64: 115–7.
49. Lai Y.Y., Ho H.C. Total airway occlusion in a parturient with a mediastinal mass after anesthetic induction—a case report. *Acta Anaesthesiol. Taiwan* 2006; 44: 127–30.
50. Hattamer S.J., Dodds T.M. Use of the laryngeal mask airway in managing a patient with a large anterior mediastinal mass: a case report. *AANA J.* 1996; 64: 497–500.
51. Maipang T., Singha S., Panjapiyakul C., Totemchokchyakarn P. Mediastinal tracheostomy. *Am. J. Surg.* 1996; 171: 581–6.
52. ul Huda A., Siddiqui K.M., Khan F.H. Emergency airway management Emergency airway management of a patient with mediastinal mass. *J. Pak. Med. Assoc.* 2007; 57: 152–4.
53. Louie B.E., Harlock J., Hosein A., Miller J.D. Laser therapy for an obstructing primary tracheal lymphoma in a patient with AIDS. *Can. Respir. J.* 2005; 12: 86–8.
54. Taber S.W., Buschemeyer W.C., Fingar V.H., Wieman T.J. The treatment of malignant endobronchial obstruction with laser ablation. *Surgery* 1999; 126: 730–5.
55. Kovalski R., Hansen-Flaschen J., Lodato R.F., Pietra G.G. Localized leukemic pulmonary infiltrates. Diagnosis by bronchoscopy and resolution with therapy. *Chest* 1990; 97: 674–8.
56. Meidenbauer N., Schlake G., Bross K., Andreesen R. Symptomatic leukemic infiltration of the lung in acute myeloid leukemia. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1998; 123: 110–3.
57. Marbello L., Ricci F., Nosari A.M. et al. Outcome of hyperleukocytic adult acute myeloid leukaemia: A single-center retrospective study and review of literature. *Leukem. Res.* 2008; 32: 1221–7.
58. Lester T.J., Johnson J.W., Cuttner J. Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis. *Am. J. Med.* 1985; 79: 43–8.
59. Bunin N.J., Pui C.H. Differing Complications of Hyperleukocytosis in Children With Acute Lymphoblastic or Acute Nonlymphoblastic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 1590–5.
60. Szyper-Kravitz M., Strahilevitz J., Oren V., Lahav M. Pulmonary Leukostasis: Role of Perfusion Lung Scan in Diagnosis and Follow Up. *Am. J. Hematol.* 2001; 67: 136–8.
61. Kaminsky D.A., Hurwitz C.G., Olmstead J.I. Pulmonary leukostasis mimicking pulmonary embolism. *Leukem. Res.* 1999; 24: 175–8.
62. Wu Y.-K., Huang Y.-C., Huang S.-F. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Leukemic Infiltration of the Lung. *J. Formos. Med. Assoc.* 2008; 107: 419–23.
63. Vernant J.R., Brun B., Mannoni P., Dreyfus B. Respiratory distress of hyperleukocytic granulocytic leukemias. *Cancer* 1979; 44: 264–8.
64. Vaisban E., Zaina A., Braester A. et al. Acute tumor lysis syndrome induced by high-dose corticosteroids in a patient with chronic lymphatic leukemia. *Ann. Hematol.* 2001; 80: 314–5.
65. Alonso O., Sugarbaker P.H. Adult respiratory distress syndrome occurring in two patients undergoing cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy: case report and a review of the literature. *Am. Surg.* 2000; 55: 1032–6.

66. Eltabbakh G.H., Awtrey C.S., Walker P. Adult respiratory distress syndrome after extensive cytoreductive surgery. A case report. *J. Reprod. Med.* 2000; 45: 51–4.
67. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. и др. Биологические особенности и лечение острого промиелоцитарного лейкоза. *Тер. арх.* 1998; 7: 5–11.
68. Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A. et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000; 95: 90–5.
69. Gruson D., Vargas F., Hilbert G. et al. Predictive factors of intensive care unit admission in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Intens. Care Med.* 2004; 30: 965–71.
70. Norgaard M., Larsson H., Pedersen G. et al. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12: 217–23.
71. Vandijck D.M., Benoit D.D., Depuydt P.O. et al. Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies. *Intens. Care Med.* 2008; 34: 847–55.
72. Lloyd-Thomas A.R., Wright I., Lister T.A., Hinds C.J. Prognosis for patients receiving intensive care for life-threatening medical complications of haematological malignancy. *Br. Med. J.* 1988; 296: 1025–9.
73. Massion P.B., Dive A.M., Doyen C. et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 2260–70.
74. Johnson M.H., Gordon P.W., Fitzgerald F.T. Stratification of prognosis in granulocytopenic patients with hematologic malignancies using the APACHE-II severity of illness score. *Crit. Care Med.* 1986; 14: 693–7.
75. Pagano L., Tacconelli E., Tumbarello M. et al. Bacteremia in patients with hematological malignancies. analysis of risk factors, etiological agents and prognostic indicators. *Haematologica* 1997; 82: 415–9.
76. Owczuk R., Wujtewicz M.A., Sawicka W., Wadrzyk A., Wujtewicz M. Patients with haematological malignancies requiring invasive mechanical ventilation: differences between survivors and non-survivors in intensive care unit. *Suppl. Care Cancer* 2005; 13: 332–8.
77. Rabe C., Mey U., Paashauss M. Outcome of Patients With Acute Myeloid Leukemia and Pulmonary Infiltrates Requiring Invasive Mechanical Ventilation—A Retrospective Analysis. *J. Crit. Care* 2004; 19: 29–35.
78. Benoit D.D., Hoste E.A., Depuydt P.O. et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 552–8.



Анализ первичных запросов на поиски доноров в Карельском регистре неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток

Ю.Г. Иоффе

Analysis of preliminary search requests in Karelian Registry of unrelated hematopoietic cells donors

Y.G. Ioffe

SUMMARY

There is the data analysis of preliminary search requests that received the Karelian Registry of unrelated hematopoietic cells donors from the transplant centers and searching centers in 2004–2009.

Keywords

unrelated donation of hematopoietic stem cells donors, preliminary search requests, donors searching.

Charitable Fund «Karelian registry of unrelated hematopoietic stem cell donors», Petrozavodsk

Контакты: karelian.bmd@onego.ru

Принято в печать: 26 февраля 2010 г.

РЕФЕРАТ

Представлены результаты анализа первичных запросов на поиски неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток, полученных от трансплантационных клиник и поисковых центров Карельским регистром неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток за период с 2004 по 2009 г.

Ключевые слова

неродственное донорство гемопоэтических стволовых клеток, запросы на поиски доноров, поиск доноров.

В структуре аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) неродственные ТГСК от взрослого донора занимают весомое место. По данным Европейской группы по трансплантации костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation — EBMT), за 2006–2007 гг. неродственные ТГСК от взрослого донора составили чуть менее 50 % всех выполняемых в Европе аллогенных ТГСК [1, 2]. Для предоставления неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) пациентам, нуждающимся в аллогенной ТГСК, существуют специальные организации — регистры доноров ГСК, в которые поступают запросы на поиски доноров от трансплантационных центров (ТЦ) либо поисковых центров (ПЦ), в качестве которых нередко выступают сами регистры доноров ГСК.

Известно, что в силу большого генетического разнообразия человеческой популяции далеко не всем пациентам удается найти совместимого донора ГСК. Однако по ряду причин и не все потенциальные доноры ГСК в конечном итоге становятся реальными донорами, т. е. осуществляют донацию собственных ГСК. К таким причинам помимо указанной выше генетической гетерогенности относятся некоторые характеристики донора: национальность, пол, возраст, масса тела, наличие в про-

шлом беременностей, присутствие антител к цитомегаловирусу, заболевания, возникшие в период пребывания донора в статусе потенциального (этот период может составлять от нескольких месяцев до десятков лет), местожительство, согласие на донацию продукта кроветворных клеток. В совокупности все эти факторы делают процесс поиска донора высокоселективным. Кроме того, определенное значение в том, что в конечном итоге донор будет востребован, играет степень взаимопонимания и сотрудничества между запрашивающим донора ТЦ/ПЦ и регистром доноров ГСК. Следует специально подчеркнуть, что поиском доноров ГСК занимается исключительно ТЦ/ПЦ, а регистры лишь предоставляют им имеющихся у них доноров. В период рекрутирования новых доноров регистры доноров ГСК получают у донора первичную информацию, которая включает в себя следующие сведения: пол, возраст, контактные данные, информацию о состоянии здоровья, возможном риске трансмиссивных инфекций, количестве беременностей, перенесенных трансфузиях компонентов крови, группе крови. Кроме того, обязательным является выполнение HLA-типирования для всех новых доноров.

Согласно стандартам Международной ассоциации доноров костного мозга (World Marrow Donor Associa-

tion — WMDA), для внесения информации о донорах в базу данных этой системы необходимо, чтобы донору было выполнено базовое HLA-типирование минимум по двум локусам (HLA-A и HLA-B) серологическим или молекулярно-биологическим методом на уровне низкого разрешения (low resolution) [3]. Такое минимальное требование по объему типирования доноров обусловлено экономическими причинами, поскольку выполнение HLA-типирования является дорогостоящей процедурой. Между тем рутинный подбор совместимого донора осуществляется по пяти локусам: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1. Необходимо отметить, что, согласно недавним рекомендациям по совместимости взрослых неродственных доноров и реципиентов, опубликованным Национальной программой донорства костного мозга США (National Marrow Donor Program — NMDP) в 2008 г., наиболее важна и целесообразна совместимость по четырем локусам (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1), тогда как совместимость по HLA-DQB1 имеет несколько меньшее значение [4].

Однако, учитывая невысокую вероятность того, что потенциальные доноры станут реальными, регистры многих стран мира при рекрутировании доноров использовали и продолжают использовать более экономичное первичное HLA-типирование по двум локусам, хотя это и вступает в некоторое противоречие с интересами ТЦ, желающих иметь большую информацию о донорах, в т. ч. и о HLA-генотипе. Когда речь не идет о срочном поиске, где требуется максимально полная информация о доноре уже к моменту первичного запроса, тактика регистров доноров ГСК по минимизации первичного HLA-типирования доноров не наносит ущерба интересам реципиента, поскольку все недостающие данные можно будет получить в ходе контактов между регистром доноров ГСК и ТЦ/ПЦ.

Технология поиска доноров, разработанная WMDA, довольно проста и выглядит следующим образом. На основании первичного поиска в Международной поисковой системе доноров костного мозга (Bone Marrow Donors Worldwide — BMDW) предварительно совместимых доноров ТЦ/ПЦ отправляет первичный запрос на поиск донора в конкретный регистр доноров ГСК. Если предварительно совместимый донор оказывается в базе данных, то регистр в своем ответе указывает его индивидуальный код, возраст, пол, данные HLA-генотипа, а также сведения о национальности, росте, массе тела, группе крови, наличии в прошлом беременностей (если эти сведения запрашивались у донора во время рекрутирования). В случае, если донор представляет интерес, ТЦ/ПЦ просит регистр провести дополнительное HLA-типирование. Поскольку довольно часто у доноров известен только HLA-A-B-генотип, то ТЦ/ПЦ запрашивает выполнение типирования донора по локусу DRB1. Если в результате исследования донор и пациент оказываются совместимыми по HLA-A-B-DRB1, то ТЦ/ПЦ может попросить регистр выполнить еще одно дополнительное типирование донора по локусам C и/или DQB1 либо осуществляет так называемое подтверждающее типирование. Подтверждающее типирование имеет целью выяснить степень совместимости донора и реципиента и включает в себя HLA-типирование с высоким разрешением (high resolution) по пяти локусам HLA (A, B, C, DRB1, DQB1) донора и реципиента, а также обследование донора на наличие маркеров трансмиссивных инфекций, цитомегаловируса и определение группы крови. Подтверждающее типирование выполняет только ТЦ в своей лаборатории либо в выбранной им лаборатории. В некоторых ситуациях в подтверждающее типирование включают определение локусов DQA1, DPB1 и DPA1. Если по результатам подтверждающего типирования донор и реципиент

оказываются совместимыми и ТЦ предварительно отбирает конкретного донора для донации, регистр проводит медицинское обследование донора на предмет годности к донации. При отсутствии медицинских противопоказаний к донации регистр и ТЦ согласовывают сроки выполнения ТГСК, выбирается заборочный центр, где будет проводиться забор кроветворных клеток у донора, и решаются все организационные вопросы. С целью соблюдения анонимности донора и согласно стандартам WMDA, ТЦ и заборочный центр должны быть юридически и территориально независимыми друг от друга медицинскими учреждениями.

По данным WMDA, в 2008 г. в России официально насчитывалось 23 478 доноров ГСК [5]. Согласно этим же данным, в России в 2008 г. не было осуществлено ни одной донации от неродственных доноров ГСК. Однако, по другим данным, в 2008 и 2009 гг. были выполнены по одной неродственной ТГСК от российских доноров российским реципиентам в Екатеринбургском межрегиональном онкогематологическом центре [6]. Таким образом, за период с 2002 по 2009 г. в России было осуществлено 5 неродственных аллогенных ТГСК от российских доноров: 2 — от доноров Карельского регистра неродственных доноров ГСК, 2 — от доноров Челябинского регистра доноров ГСК и 1 — от донора Российского регистра доноров костного мозга банков крови (г. Пушкин, Санкт-Петербург) [7]. Во всех остальных случаях неродственные ТГСК российским пациентам выполнялись от иностранных доноров. Несмотря на столь низкую активность донорства ГСК в России, запросы на поиски доноров довольно регулярно поступают в российские регистры доноров ГСК. Мы решили проанализировать запросы на поиски доноров, полученные Карельским регистром неродственных доноров ГСК за период с 2004 по 2009 г. Но прежде следует отметить, что в доступной литературе нам не удалось обнаружить публикаций, посвященных анализу первичных запросов на поиски доноров.

Карельский регистр был создан в апреле 2001 г. в г. Петрозаводске. Первоначально он существовал на базе гематологического отделения Республиканской больницы им. В.А. Баранова, а с октября 2004 г. стал самостоятельным юридическим лицом. С 2006 г. Карельский регистр является членом WMDA, а с 2007 г. — входит в BMDW. По данным на 1 января 2010 г., база данных Карельского регистра насчитывала 2701 потенциального донора, из них 2581 донор протипирован по локусам HLA-A-B, а 120 человек — по локусам HLA-A-B-DRB1. Информация о донорах включает в себя данные об их поле, возрасте, а в ряде случаев — о росте, массе тела, количестве беременностей, перенесенных заболеваниях и группе крови. За период с 2004 по 2009 г. Карельский регистр получил 124 первичных запроса на поиск доноров. Из них 13 (10,5 %) запросов поступили от частных лиц, т. е. от пациентов или их родственников, а 111 (89,5 %) — от ТЦ или ПЦ. Среди официальных запросов 71 (57 %) поступил из Германии, 12 (10 %) — из США, 11 (9 %) — из России, 6 (4,8 %) — из Израиля. По 2 (1,6 %) запроса пришли из Австралии и Англии и по 1 (0,8 %) — из Испании, Канады, Дании, Турции, Австрии, Швейцарии и Украины. Среди частных запросов 4 (3,2 %) поступило из России, по одному — из Бразилии, Германии, Эстонии, Латвии, Англии, США, Афганистана, Турции и Украины. Заболевания, которыми страдали реципиенты, распределились следующим образом: острый миелобластный лейкоз — 28 случаев, острый лимфобластный лейкоз — 18, неходжкинские лимфомы — 8, хронический миелоидный лейкоз — 7, множественная миелома — 6; по 3 — лимфома Ходжкина и миелодиспластический синдром; по 2 — хронический лимфолейкоз, апластическая анемия

Таблица 1. Количество первичных запросов на поиск доноров, по которым были выявлены/не выявлены предварительно совместимые доноры

Структура первичных запросов	Количество запросов	
	абс.	%
Запросы, по которым были выявлены предварительно совместимые доноры	66	53,23
Запросы, по которым на момент обращения не были выявлены предварительно совместимые доноры	58	46,77
Итого	124	100

Таблица 2. Структура предварительно совместимых доноров

Структура предварительно совместимых доноров	Количество доноров	
	абс.	%
Доноры, которые были недоступны в момент обращения к ним с просьбой о выполнении дополнительного HLA-типирования	7	6,5
Доноры, которые отказались от выполнения дополнительного HLA-типирования и вышли из регистра	2	1,9
Доноры, которые были исключены из регистра по медицинским причинам	2	1,9
Доноры, которым было выполнено дополнительное HLA-типирование, в т. ч.	52	48,6
Подтверждающее типирование	6	5,6
HLA-DRB1-типирование (низкого/среднего разрешения)	44	41,1
HLA-C-типирование (высокого разрешения)	1	0,95
HLA-A-B-DRB1-DQB1-типирование (высокого разрешения)	1	0,95
Доноры, для которых из ТЦ/ПЦ не поступил запрос на выполнение дополнительного HLA-типирования, в т. ч.	44	41,1
Предварительно совместимые по HLA-A-B	42	39,2
Предварительно совместимые по HLA-A-B-DRB1	2	1,9
Итого	107	100

Таблица 3. Результаты, полученные после выполнения дополнительного HLA-типирования доноров

Тип дополнительного HLA-типирования	Исход	Количество	
		абс.	%
Подтверждающее типирование	Донация ГСК	2	3,85
	Отказ от донора	4	7,7
HLA-DRB1-типирование (низкое/среднее разрешение)	Несовместимость донора и реципиента по HLA-DRB1 и отказ от донора	44	84,62
HLA-C-типирование (высокое разрешение)	Частичная несовместимость по HLA-C и отказ от донора	1	1,915
HLA-A-B-DRB1-DQB1-типирование (высокое разрешение)	Частичная несовместимость по HLA-DRB1-DQB1 и отказ от донора	1	1,915
Итого		52	100

Таблица 4. Частота комбинаций локусов HLA-A-B пациентов, которым были найдены предварительно совместимые доноры

HLA-A	HLA-B	Количество	
		абс.	%
02; 26	38; 51	3	4,477
02; —	35; 39	2	2,985
02; 03	07; 40	2	2,985
03; 11	35; 5 (51; 52)	2	2,985
03; 30	07; 38	2	2,985

и талассемия; по 1 — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, анемия Фанкони, хроническая гранулематозная болезнь, мукополисахаридоз и комбинированный иммунодефицит. В 40 случаях диагноз указан не был. В табл. 1 представлены данные о количестве запросов, по которым были

выявлены либо не выявлены предварительно совместимые доноры.

На основании полученных запросов в базе данных Карельского регистра неродственных доноров ГСК было выявлено 107 предварительно совместимых доноров. Среди них 103 (96,2 %) человека при рекрутировании в регистр были протипированы по локусам HLA-A и HLA-B, а 4 (3,8 %) — по локусам HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1. В табл. 2 представлены данные о структуре предварительно совместимых доноров.

К «недоступным» донорам были отнесены те, с кем не удалось связаться в течение 14 дней по указанным ими контактным данным, а также те, кто на момент обращения не мог сдать пробу крови по различным причинам (беременность, болезнь, отъезд), хотя они не отказывались от исследования и готовы были сделать его позднее. У тех доноров, которые согласились на выполнение дополнительного HLA-типирования, оно проводилось молекулярно-биологическим методом. Результаты, полученные после дополнительного типирования, представлены в табл. 3.

Следует обратить внимание на то, что среди доноров, которые по результатам подтверждающего типирования оказываются полностью совместимыми с реципиентом, не все становятся реальными донорами. В частности, в 1 случае ТЦ отказался от донора по причине его низкой массы тела. К сожалению, о причинах отказов в остальных 3 случаях запрашивавший ПЦ нас не известил. Следует особо отметить, что окончательное решение об отборе совместимого донора принимает ТЦ, а регистры доноров ГСК выступают в роли исполнителей. Возможно, в этом кроется одна из причин неинформирования регистров о причинах отказов от доноров. Таким образом, по нашим данным, среди всех потенциально совместимых доноров только 3,85 % доходят до финального этапа, т. е. донации ГСК совместимому реципиенту. Согласно годовому отчету WMDA, в 2008 г. среди всех зарегистрированных в мире доноров только 0,072 % стали реальными, причем средняя частота для регистров составила 0,033 %. В нашем регистре соотношение между всеми зарегистрированными и реальными донорами оказалось приблизительно таким же (0,074 %), но, правда, за все время существования регистра.

В ходе рекрутирования новых доноров мы периодически самостоятельно осуществляем предварительный поиск доноров по тем запросам, по которым первоначально совместимые доноры не были выявлены. Среди 58 таких запросов при повторном поиске в 18 (31 %) случаях удалось найти предварительно совместимых доноров. Таким образом, общее количество запросов, по которым были найдены доноры, составило 84 (67,74 %), а количество запросов, по которым до настоящего времени не найдено ни одного предварительно совместимого донора, снизилось до 40 (32,26 %).

Мы проанализировали частоту комбинаций локусов HLA-A-B у тех пациентов, которым были найдены предварительно совместимые доноры. Всего было выявлено 67 комбинаций HLA-A-B. Вариабельность генотипов оказалась очень большой, но нам удалось обнаружить несколько повторяющихся комбинаций, которые приведены в табл. 4.

Остальные 56 комбинаций локусов HLA-A-B у пациентов встречались по одному разу, поэтому решено здесь их не приводить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая количественно маленькую базу данных потенциальных доноров Карельского регистра неродственных доноров ГСК, а также небольшое число поступивших запросов на

поиски доноров (в среднем около 20 в год), вероятно, было бы преждевременным делать какие-либо серьезные выводы из представленного выше материала. Кроме того, высокая селективность поиска неродственных доноров ГСК, различные алгоритмы поиска, используемые в разных ТЦ, затрудняют широкие обобщения по полученным данным. И потому представляется более разумным поделиться лишь некоторыми наблюдениями, основанными на нашем 6-летнем опыте работы по поиску доноров ГСК.

Небольшое количество доноров в базе данных регистра доноров ГСК не является препятствием к обращению ТЦ/ПЦ с целью поиска совместимых доноров. Более того, даже при наличии малой базы доноров вполне реальным является востребованность доноров для осуществления неродственной ТГСК.

Низкая частота превращения из потенциальных доноров ГСК в реальные, зафиксированная в нашем регистре, соотносится с международными данными, представленными WMDA. Она свидетельствует об объективной трудности подбора совместимого донора ГСК, обусловленной высоким генетическим разнообразием человеческой популяции, а также рядом других параметров донора, влияющих в конечном итоге на его отбор для реципиента.

Вхождение малочисленного регистра доноров ГСК в международные поисковые системы доноров (в частности, BMDW) дает возможность осуществления интернациональных поисков доноров, а значит, и последующего осуществления донаций для интернациональных пациентов. К большому сожалению, действующее в России законодательство не позволяет осуществлять донации ГСК для интернациональных пациентов (кстати, многие из которых являются нашими бывшими соотечественниками) и таким образом изолирует российские регистры доноров ГСК от остального мира в части донаций ГСК.

С большим сожалением следует констатировать, что в отличие от иностранных ТЦ активность российских трансплантационных клиник в поиске неродственных доноров ГСК в нашем регистре является крайне низкой (всего 9 %). Не хотелось бы предполагать, что относительно других российских регистров картина является приблизительно такой же.

Повторные поиски среди вновь реkrутируемых доноров, предпринимаемые регистром доноров ГСК самостоятельно по тем запросам, в которых первоначально не был выявлен донор, в 30 % случаев позволяют найти предварительно совместимого HLA-A-B донора. Возможно, это обусловлено более частыми HLA-генотипами, встречающимися у этих доноров. Вместе с тем это свидетельствует о скрытом высоком потенциале выявления предварительно совместимых доноров в регистрах, регулярно набирающих новых доноров.

Отмечается довольно большое число предварительно совместимых HLA-A-B доноров (> 40 %), которые по каким-то причинам являются «неинтересными» для ТЦ. К сожалению, ТЦ не предоставляет такую информацию ре-

гистру доноров ГСК. Вероятно, сообщение ТЦ данных о причинах этих отказов от доноров (обратная связь) регистрам доноров ГСК было бы полезным и позволило бы регистрам вносить коррективы в политику рекрутирования новых доноров, что может привести к увеличению вероятности удачных поисков доноров для нуждающихся пациентов.

Мы отметили высокую частоту (> 84 %) несовместимости по локусу DRB1 доноров, предварительно совместимых с низким или средним разрешением по локусам A и B, что не вызывает большого удивления, поскольку это является следствием генетического разнообразия человеческой популяции. Кроме того, на нее мог повлиять такой объективный фактор, как отбор пациентов, которых предоставляли ТЦ. Вместе с тем это свидетельствует о целесообразности типирования впервые рекрутированных доноров по всем трем локусам HLA (A, B, DRB1), что будет, безусловно, удобным для ТЦ. Однако невысокая частота реальных доноров (всего 3,8 %) среди всех потенциальных доноров служит аргументом для регистров противиться экономически затратному типированию вновь набираемых доноров по трем локусам вместо двух.

Нами прослежена невысокая частота недоступности доноров (6,5 %) либо отказов доноров от дополнительного типирования (почти 2 %), свидетельствующая о высоком потенциале удач при повторном обращении к донорам. Кроме того, оказалась низкой частота исключения предварительно совместимых доноров по медицинским причинам (около 2 %).

Обнаружение повторяющихся комбинаций локусов HLA-A-B у пациентов, вероятно, может быть основанием для самостоятельного выполнения регистрами дополнительного типирования локуса DRB1 у тех доноров, которые имеют аналогичные комбинации локусов HLA-A-B. Возможно, это будет способствовать увеличению частоты выявления совместимых доноров в конкретном регистре для пациентов с часто встречающимися комбинациями локусов A и B.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gratwohl A., Baldomero H., Frauendorfer K. et al. Why are there regional differences in stem cell transplantation activity? An EBMT analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42: 7–10.
2. Gratwohl A., Baldomero H., Schwendener A. et al. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 275–91.
3. World Marrow Donor Association, Standards. Stand-version 1st November 2008. <http://www.worldmarrow.org/>
4. Bray R., Hurley C., Kamani N. et al. National Marrow Donor Program HLA matching guidelines for unrelated adult donor hematopoietic cell transplants. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 45–53.
5. World Marrow Donor Association, Annual Report, 2008. (Неопубликованные данные, использованы с разрешения WMDA.)
6. Суслова Т.А., Завьялова Т.М., Вавилов М.Н. и др. Опыт создания регионального регистра потенциальных доноров стволовой клетки на Челябинской областной станции переливания крови. *Вестн. гематол.* 2009; 4: 53–4.
7. Селиванов Е.А., Бубнова Л.Н. Служба иммунологического типирования и регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток в России. *Вестн. гематол.* 2009; 3: 54–6.

Лекарственно-индуцированный пневмонит: редкое осложнение терапии иматиниба мезилатом у больных хроническим миелолейкозом

О. В. Лазарева, И. Э. Костина, А. Г. Туркина

Drug-induced pneumonitis: rare complication of imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia

O. V. Lazareva, I. E. Kostina, A. G. Turkina

SUMMARY

Imatinib mesylate (Gleevec®, Novartis Pharma AG, Switzerland), which became the standard treatment for patients with chronic myeloid leukemia (CML), significantly improved the prognosis. Tolerability of the drug is, in general, good, percentage of complications arising during the treatment is small. Drug-induced interstitial pneumonitis associated with imatinib therapy is a rare complication. This article describes 4 clinical cases of this pathology, diagnostics, patient management tactics and modern approaches to treatment. Such cases deserve attention in connection with the low rate of occurrence, require timely differential diagnosis, the abolition of drugs inducing (imatinib) and select the appropriate tactics for further management of patients.

Keywords

chronic myeloid leukemia, drug-induced pneumonitis, interstitial pneumonia, imatinib mesylate.

Hematology Research Center of RAMS, Moscow

Контакты: stakhino@mail.ru

Принято в печать: 12 марта 2010 г.

РЕФЕРАТ

Иматиниба мезилат (Гливек®, Novartis Pharma AG, Швейцария), ставший стандартом в лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), значительно улучшил прогноз заболевания. Переносимость препарата в целом хорошая, процент осложнений, возникающих в процессе лечения, невелик. Лекарственно-индуцированный интерстициальный пневмонит, ассоциированный с терапией иматинибом, — редкое осложнение. В статье приводится описание 4 клинических случаев данной патологии, рассматриваются проблемы диагностики, современные подходы к лечению. Подобные случаи заслуживают внимания в связи с редкостью встречаемости, требуют своевременной дифференциальной диагностики, отмены лекарства (иматиниба), вызвавшего пневмонит, и выбора адекватной тактики дальнейшего ведения больных.

Ключевые слова

хронический миелолейкоз, лекарственно-индуцированный пневмонит, интерстициальная пневмония, иматиниба мезилат.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день стандартом в лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) является иматиниба мезилат (Гливек®, Novartis Pharma AG, Швейцария) — ингибитор специфической BCR-ABL-тирозинкиназы, которую продуцирует химерный ген *Bcr-Abl*. Он расположен на филадельфийской хромосоме (Ph⁺-хромосоме), образующейся в результате транслокации 9;22. При анализе данных IRIS, полученных при лечении ХМЛ иматинибом к 60 мес. наблюдения, достигнуты следующие результаты: полная гематологическая ремиссия у 96 % больных, большой цитогенетический ответ — у 92 %, полный цитогенетический ответ — у 86 % [1]. Лечение иматинибом переносится хорошо; отмена лечения из-за непереносимости отмечается лишь в 5 % случаев [2, 3]. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с терапией иматинибом, являются отеки (в т. ч. периферические, плевральный выпот, перикардальный выпот, асцит, отек лег-

ких), быстрое увеличение массы тела с периферическими отеками или без них, тошнота, рвота, миалгия, мышечный спазм, диарея, сыпь [4, 5].

Респираторные побочные эффекты при терапии иматинибом — довольно редкое явление. Чаше наблюдаются кашель (от 9 до 22 % случаев), одышка (5–16 %), гриппоподобные симптомы (11,1 %), инфекция верхних дыхательных путей (16,5 %), а также пневмония (1–10 % случаев) [4, 5]. Очень редкими осложнениями, развившимися в результате терапии ХМЛ, являются легочный фиброз и лекарственно-индуцированный интерстициальный пневмонит [6].

В доступной литературе нами было найдено лишь 6 сообщений о подобных осложнениях [7–12]. Клиническая картина при пневмонитах была сходная: ухудшение качества жизни, слабость, субфебрильная температура, одышка (в покое или при физической нагрузке), кашель, рентгенологически — интерстициальная инфильтрация легких [13]. Подобные жалобы неспецифичны, ча-

сто встречаются при различных нозологиях. М.Ф. Rosado и соавт. одни из первых опубликовали клинический случай иматиниб-индуцированного интерстициального пневмонита у 63-летней пациентки с ХМЛ. На втором месяце лечения иматинибом появились сухой кашель и умеренная одышка при физической нагрузке. К 5 мес. терапии иматинибом одышка и кашель приобрели выраженный характер, имела место гипоксия (сатурация O_2 на воздухе составляла 88 %). На основании изменений, выявленных при компьютерной томографии (КТ) легких, фибробронхоскопии и трансбронхиальной биопсии, был установлен диагноз и доказан неспецифический характер интерстициального пневмонита (исключено бактериальное, вирусное и грибковое поражение легких) [8]. По данным J. Rajda и соавт., лекарственно-индуцированный пневмонит развился у 77-летней женщины с ХМЛ в первые 4 нед. терапии иматинибом. Прогрессирующая одышка при физической нагрузке привела пациентку к состоянию, ограничившему ее активную жизнедеятельность, комфортным состоянием был лишь покой. Затем присоединились незначительное повышение температуры тела, сатурация O_2 на воздухе составляла 85 % [13]. Во всех остальных сообщениях описаны сходный дебют заболевания, идентичная неспецифическая клиническая картина, диагностика и лечение.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В 2007–2008 гг. в клинике ГНЦ РАМН (Москва) было диагностировано 4 случая иматиниб-индуцированного интерстициального пневмонита у больных ХМЛ в период лечения иматинибом (табл. 1). У 3 женщин и 1 мужчины в возрасте 13, 64, 66 и 40 лет соответственно на момент установления диагноза была хроническая фаза ХМЛ с высокой группой риска прогрессии заболевания по прогностической шкале Sokal. Длительность ХМЛ до начала терапии иматинибом составила 24, 11, 2 и 2,5 мес. соответственно, длительность терапии иматинибом — 73, 48, 7 и 13 мес. соответственно. Пневмонит у пациентов развивался на 2, 13, 47 и 48-м месяцах лечения ХМЛ иматинибом. У двух больных это осложнение развилось после кратковременного лечения гливеком, а у двух других — после длительного приема препарата.

Первый случай лекарственно-индуцированного пневмонита был выявлен у молодой **пациентки Б.О.В.** В ноябре 2007 г. больная в возрасте 20 лет обратилась в клинику ГНЦ РАМН. Хроническая фаза ХМЛ 3-й группы риска прогрессии заболевания была установлена в 13-летнем возрасте (ноябрь 1999 г.) по месту жительства на основании картины крови с гиперлейкоцитозом до $286 \times 10^9/\text{л}$ и сдвигом лейкоцитарной формулы до 15 % бластов, гипертромбоцитозом до $2279 \times 10^9/\text{л}$. Селезенка выступала из-под края реберной дуги на 8 см, печень — на 1 см. Диагноз верифицирован при кардиологическом исследовании костного мозга: в 100 % метафаз выявлялась Ph'-хромосома. В течение 2 лет проводилось лечение в различных комбинациях: гидроксимочевина в сочетании с малыми дозами цитозара, интерферон в сочетании с малыми дозами цитозара, курс химиотерапии

«7 + 3» с доксорубицином. Однако в результате проводимого лечения была получена лишь кратковременная частичная клиничко-гематологическая ремиссия без цитогенетического ответа. Кроме того, во время лечения развился асептический некроз головки правой бедренной кости. В сентябре 2001 г. на основании прогрессирующего увеличения селезенки, появления бластов в периферической крови до 10 % и базофилии до 25 % была диагностирована фаза акселерации ХМЛ.

В ноябре 2001 г. была начата терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут, получен полный гематологический ответ. К сожалению, доза иматиниба была увеличена до 600 мг/сут лишь к 32 мес. терапии, несмотря на отсутствие цитогенетического ответа на протяжении всего срока лечения. В декабре 2005 г. (через 11 мес. приема иматиниба в дозе 600 мг/сут) у пациентки был диагностирован диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада (микобактерии туберкулеза не выявлялись), по поводу чего в течение 11 мес. она получала туберкулостатическую терапию. Параллельно в связи с нарастающим тромбоцитозом в периферической крови до $1800 \times 10^9/\text{л}$ гематолами по месту жительства было рекомендовано увеличение дозы иматиниба до 800 мг/сут. Однако лечение иматинибом в повышенных дозах привело к постепенному ухудшению самочувствия больной: беспокоила выраженная слабость и одышка при физической нагрузке. В ЦНИИ туберкулеза РАМН вновь было проведено обследование. По данным КТ легких были выявлены очаги сливающихся между собой фокусов альвеолярной инфильтрации. Пересмотрены биоптаты легкого, выполненные при проведении туберкулостатической терапии и приема иматиниба. Биоптат представлен тканью легких с фрагментами стенок бронхов с небольшой лимфоидной и гистиоцитарной инфильтрацией в них, альвеолами и мелкими сосудами. Установлен диагноз экзогенного аллергического альвеолита неизвестной этиологии, активная фаза. Пациентке назначили метилпреднизолон в дозе 8 мг/сут с мая 2007 г., параллельно продолжалась терапия иматинибом. 4 мес. лечения иматинибом в сочетании с гормональной терапией не привели к ожидаемому улучшению самочувствия пациентки, а наоборот, ухудшили его. Развитие респираторных осложнений при длительном приеме иматиниба, в т. ч. в повышенных дозах, отсутствие эффекта от проведенной туберкулостатической терапии одновременно с приемом иматиниба, а также метилпреднизолона с иматинибом позволили предположить лекарственный генез альвеолита. В сентябре 2007 г. иматиниб был отменен, отмечалась потеря частичного гематологического ответа в виде нарастающего лейкоцитоза и гипертромбоцитоза.

При поступлении в ГНЦ РАМН больная жаловалась на слабость, сердцебиение, затруднение дыхания при минимальной физической нагрузке, периодически возникали боль в области сердца, тяжесть в эпигастриальной области, подъем температуры до $38,5^\circ\text{C}$ в течение последних 1–2 мес., кашель с мокротой, кожный зуд в области голеней. При осмотре отмечалась субфебрильная температура, на лице и конечностях — пигментные пятна. Грудная клетка деформирована за счет сколиоза. Границы легких в пределах нормы, частота ды-

Таблица 1. Сводные данные о больных с лекарственно-индуцированным пневмонитом

Пациент	Пол	Возраст на момент диагноза ХМЛ, лет	Дата диагноза ХМЛ	Начало терапии ИМ*	Развитие пневмонита	Окончание терапии ИМ	Срок, на котором развился пневмонит, мес.	Длительность терапии ИМ, мес.
Б.О.В.	Ж	13	XI/99	XI/2001	XII/2005	IX/2008	47	73
Д.Л.Н.	Ж	64	XII/02	XI/2004	XI/2008	XI/2008	48	48
С.Т.З.	Ж	66	I/08	III/2008	V/2008	XI/2008	2	7
К.А.А.	М	40	IX/06	XI/2008	III/2008	III/2008	13	13

* ИМ — иматиниба мезилат.

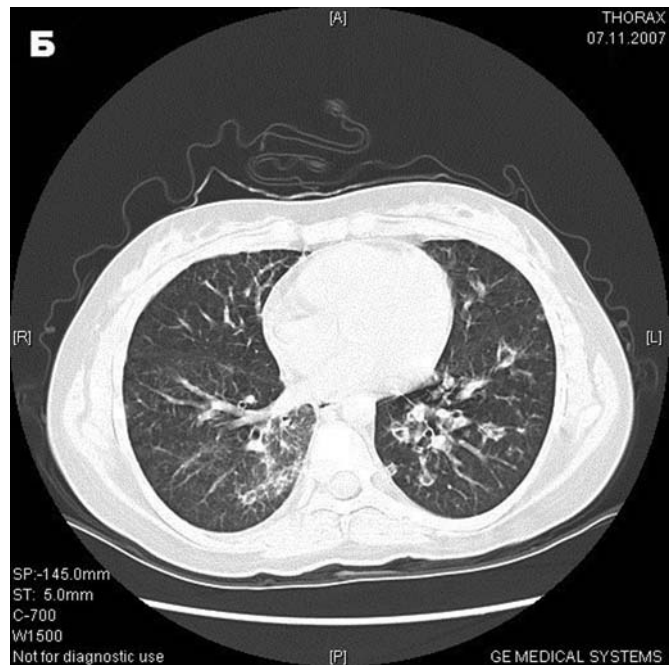
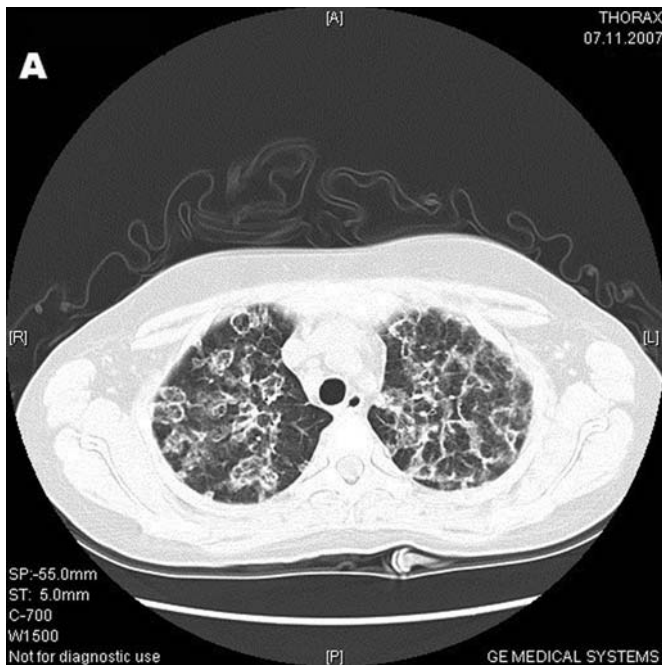


Рис. 1. КТ легких пациентки Б.О.В. с признаками неспецифической интерстициальной пневмонии и инфекционного процесса: А — средние отделы; Б — нижние отделы

хательных движений (ЧДД) — 18 в минуту; при аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, больше слева, проводящееся во все отделы. В нижних отделах обоих легких выслушивались влажные хрипы. Тахикардия до 120 ударов в минуту. Печень и селезенка не пальпировались.

В связи с наличием у пациентки гематологической и цитогенетической резистентности к терапии иматинибом, а также предполагаемой негематологической токсичности в виде альвеолита, развившегося при терапии иматинибом, было запланировано дообследование больной и перевод на терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) второй линии.

При обследовании картина легких по данным КТ представляла собой грубые диффузные изменения легочной ткани с инфильтрацией междолькового и внутридолькового интерстиция с формированием «сотового легкого» с преимущественной локализацией в верхних и средних отделах обоих легких (рис. 1). Наряду с этим отмечалось появление негомогенного участка уплотнения легочной ткани в паравертебральных отделах S_x правого легкого. Жидкость в плевральных полостях и полости перикарда не определялась. Было дано заключение о большой вероятности соответствия представленной КТ-картины неспецифической интерстициальной пневмонии с признаками формирования «сотового легкого», а также присоединения инфекционного процесса (в S_x правого легкого).

По данным фибробронхоскопии патологии выявлено не было. Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) исключило наличие роста бактерий, методом ПЦР выявлена ДНК цитомегаловируса. Материал, полученный в результате БАЛ, представлен обильным клеточным составом, при цитологическом подсчете выявлено: 49 % альвеолярных макрофагов, 33 % сегментоядерных нейтрофилов, 7 % эозинофилов, 11 % лимфоцитов.

Был проведен курс полихимиотерапии по схеме «5 + 2», назначены антибактериальные, противовирусные препараты, кортикостероидная терапия отменена. Кроме того, потребовалось назначение селективных β_1 -адреноблокаторов — ателолола, т. к. больную беспокоила тахикардия до 150 уд./мин, обусловленная, скорее всего, кардиомиопатией при длительном приеме кортикостероидных препаратов, а также эпизодами фебрильной лихорадки.

При повторном КТ-исследовании отмечалось уменьшение зоны альвеолярной инфильтрации легочного интерстиция (регрессия проявлений неспецифической интерстициальной пневмонии). Наряду с этим нарастал воспалительный процесс в паренхиме нижней доли левого легкого, обусловленный инфекционным процессом, с развитием плевропневмонии. В крови было выявлено увеличение уровня галактоманна до 2,55 нг/мл при норме до 0,5 нг/мл. Диагностирован аспергиллез легких, при исследовании БАЛ выявлен рост энтерококков (*Enterococcus spp.*) и ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, что потребовало смены антибактериальной и противовирусной терапии и назначения противогрибкового лечения. Состояние пациентки улучшилось: температура снизилась до субфебрильных цифр, улучшилась аускультативная картина легких (выслушивались лишь единичные влажные хрипы), что позволило начать терапию ИТК второй линии (дазатиниб) с февраля 2008 г.

При обследовании в декабре 2008 г. состояние больной было стабильно удовлетворительным с нормальной температурой тела. При проведении терапии дазатинибом впервые были получены полная клинико-гематологическая ремиссия и малый цитогенетический ответ. На контрольной серии КТ отмечалась выраженная положительная динамика в виде практически полной регрессии распространенных инфильтративных изменений интерстициальной легочной ткани (рис. 2).

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие лекарственно-индуцированного пневмонита после длительной терапии иматиниба мезилатом, выявленное ретроспективно. Ухудшение самочувствия больной при повышении дозы иматиниба заставило врачей пересмотреть ранее установленный диагноз — туберкулез легких, диагностировать экзогенный аллергический альвеолит и отменить иматиниба мезилат. Было проведено лечение присоединившихся к альвеолиту тяжелой плевропневмонии смешанной этиологии и аспергиллеза легких. Смена патогенетической терапии ХМЛ на дазатиниб позволила получить стабильное состояние пациентки как в отношении ХМЛ, так и сопутствующей патологии легких.

У **пациентки Д.Л.Н.**, 64 года, в декабре 2002 г. был установлен диагноз ХМЛ, хроническая фаза (ХФ), высокая груп-

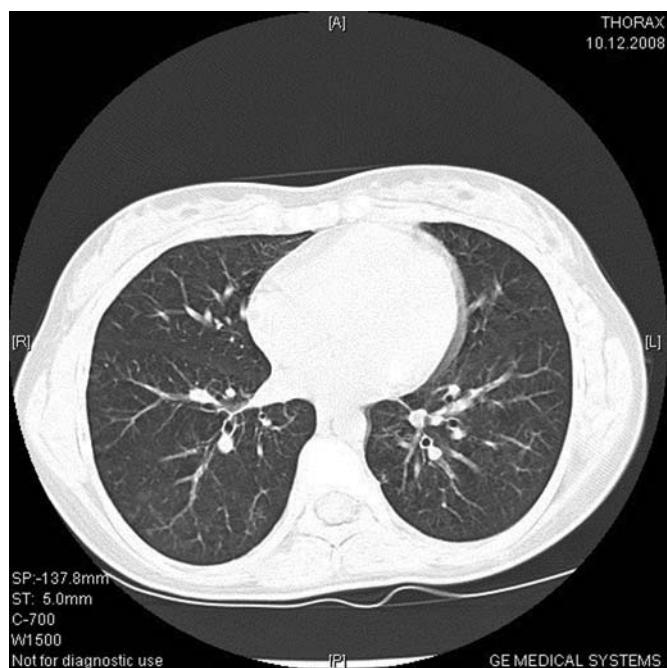


Рис. 2. КТ легких пациентки Б.О.В. в динамике: практически полная регрессия распространенных инфильтративных изменений интерстициальной легочной ткани

па риска прогрессии заболевания. К моменту диагностики ХМЛ отмечались плохое самочувствие, слабость. Селезенка выступала из-под края реберной дуги на 6 см, печень не пальпировалась. В картине периферической крови при нормальных показателях уровня гемоглобина и числа эритроцитов имелся гиперлейкоцитоз ($117 \times 10^9/\text{л}$), умеренный тромбоцитоз ($669 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг формулы влево, в костномозговом пунктате отмечалось повышение клеточности. При кариологическом исследовании костного мозга в 100 % метафаз выявлялась Ph'-хромосома. С декабря 2002 г. по ноябрь 2004 г. больная получала терапию интерфероном, однако была достигнута лишь клинико-гематологическая ремиссия, цитогенетический ответ отсутствовал. Данное обстоятельство потребовало смены терапии и назначения иматиниба. В течение 2 лет пациентка принимала иматиниб в дозе 400 мг/сут, однако большой цитогенетический ответ достигнут не был. В связи с неэффективностью терапии доза иматиниба была повышена до 600 мг/сут с января 2007 г. Ухудшение состояния с августа 2008 г., появление одышки, сухого кашля потребовали обследования больной. При аускультации легких хрипы не выслушивались, ЧДД 20 в минуту; рентгенологическое исследование грудной клетки не выявило специфических изменений в легких. Однако жалобы сохранялись, была заподозрена связь развившейся одышки и кашля с приемом иматиниба. В ноябре 2008 г. специфическое лечение ИТК было прекращено.

Пациентка вновь была обследована, уже в специализированной клинике (ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России). При аускультации в легких выслушивалась крепитация в заднебазальных отделах, ЧДД — 22 в минуту, сатурация O_2 на воздухе соответствовала 97 %. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) показало нарушение дыхания по обструктивному типу, изолированное снижение скорости выдоха в дистальных отделах легких. Статические легочные объемы не уменьшены. Выявлено умеренное снижение диффузной способности легких. При КТ органов грудной клетки — уплотнение междолевых и межальвеолярных перегородок, симптом «матового стекла» с двух сторон. На основании полученных данных был установлен диагноз: лекарственно-индуцированный интерстициальный пневмо-

нит, дыхательная недостаточность I степени, хронический миелолейкоз.

Проведение 8-недельного курса терапии преднизолоном в дозе 25 мг/сут и отмена иматиниба значительно улучшили состояние пациентки: исчезли жалобы, характерный симптом «матового стекла» по данным КТ.

Учитывая наличие признаков непереносимости терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут (развитие негематологической токсичности III степени, первичной цитогенетической резистентности), было принято решение о смене терапии на ИТК II поколения — нилотиниб. На сегодняшний день продолжительность терапии нилотинибом в дозе 800 мг/сут составляет 10 мес. Впервые у пациентки был достигнут большой цитогенетический ответ (химерный ген *Bcr-Abl* методом FISH выявлен в 14 % проанализированных клеток), сохраняется клинико-гематологическая ремиссия. Жалобы со стороны дыхательной системы не возобновлялись.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует развитие лекарственно-индуцированного пневмонита после длительного приема иматиниба. Основываясь на предыдущем опыте, была предположена связь между возникшей легочной патологией и лечением ХМЛ. Своевременная отмена иматиниба, обследование больной и положительный эффект терапии преднизолоном позволили в короткие сроки подтвердить развитие редкого респираторного осложнения. Кроме того, продемонстрирована адекватная тактика ведения ХМЛ с первичной цитогенетической резистентностью и непереносимостью терапии иматинибом.

Больная С.Т.З., 66 лет, обратилась в клинику ГНЦ РАМН в июне 2008 г. Диагноз ХМЛ, ХФ, высокая группа риска прогрессии заболевания был установлен в январе 2008 г. На момент диагностики ХМЛ в периферической крови выявлялись: гиперлейкоцитоз — до $113 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки — 1 %, миелоциты — 11 %, метамиелоциты — 6,5 %, палочкоядерные нейтрофилы — 24 %, сегментоядерные нейтрофилы — 33,5 %, базофилы — 8 %, эозинофилы — 5 %, тромбоциты — $849 \times 10^9/\text{л}$, анемия — до 103 г/л. В пунктате костного мозга — расширение гранулоцитарного ростка. Выявлена Ph'-хромосома в 98 % метафаз. Спленомегалия: селезенка выступала на 5 см из-под края реберной дуги. Из анамнеза известно, что в течение 4 лет пациентка страдает артериальной гипертензией I стадии, постоянно принимает гипотензивные препараты (диротон). На первых этапах проводилась циторедуктивная терапия гидроксимочевинной по 3 г/сут с положительным эффектом в виде снижения уровня лейкоцитов, уменьшения селезенки. Через 2 мес. после установления диагноза (с 01.03.2008 г.) была начата терапия иматинибом в стандартной начальной дозе 400 мг/сут. Однако с середины марта (после 2 нед. терапии) состояние пациентки стало ухудшаться, появилась слабость, субфебрильная температура, постепенно прогрессирующая одышка. При аускультации легких — жесткое дыхание, хрипы не выслушивались. Гемодинамические показатели стабильные. По данным рентгенограмм грудной клетки была выявлена картина диффузного интерстициального поражения легких, подтвержденная КТ.

На серии КТ (рис. 3) легочный рисунок диффузно усилен, деформирован за счет инфильтрации парасептального внутридолькового интерстиция. На этом фоне симметрично, преимущественно в центральных отделах обоих легких определяются участки понижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» различной степени интенсивности. Жидкость в плевральных полостях и полости перикарда не выявлялась.

Клиническая симптоматика, а также особенности картины легких, выявленные по данным методов лучевой диа-

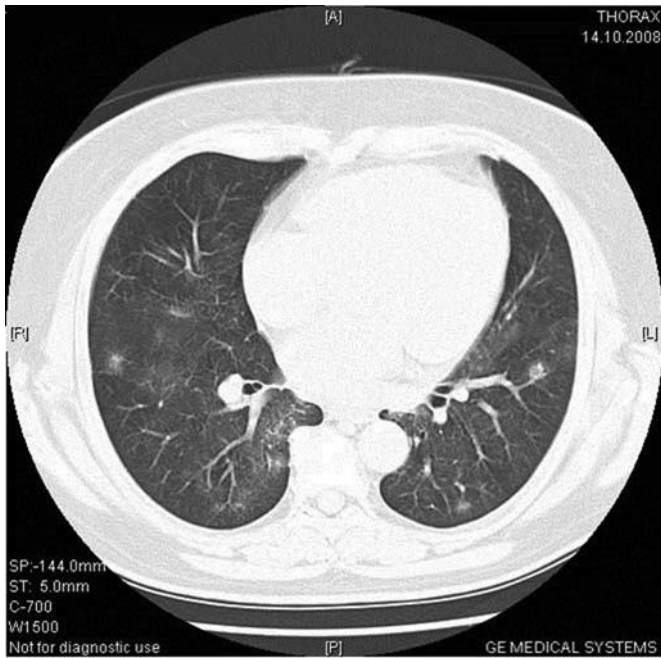


Рис. 3. КТ легких пациентки С.Т.З. с признаками интерстициального поражения легких

гностики, позволили заподозрить и расценить выявленные изменения как развитие лекарственного интерстициального пневмонита при терапии иматинибом, что было расценено как негематологическая токсичность II степени через 2 мес. от начала лечения ХМЛ. Иматиниб был отменен (с 01.05.2008 г.), начата терапия кортикостероидными гормонами (метилпреднизолон) 40 мг/сут в течение 20 дней с постепенным снижением дозы. Проводимая терапия значительно улучшила общее самочувствие пациентки, уменьшилась одышка, нормализовались температура и аускультативная картина в легких. По данным КТ также отмечалась положительная динамика: снизилась интенсивность участков пневматизации по типу «матового стекла», хотя объем их сохранялся. Полное купирование клинических симптомов, при этом с запозданием уходящие КТ-признаки интерстициальной пневмонии при отмене иматиниба и проведенного курса лечения метилпреднизолоном позволили подтвердить предположение о связи возникшего пневмонита с терапией иматинибом. Перерыв в терапии гливеком составил 40 дней, что повлекло за собой рост числа лейкоцитов до $25 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до $742 \times 10^9/\text{л}$, т. е. потерю ранее достигнутого гематологического ответа. Было рекомендовано возобновить прием иматиниба в дозе 300 мг/сут, продолжить гипотензивную терапию (диротон). После возобновления лечения в течение 2 нед. был достигнут гематологический ответ. При контрольном исследовании кариотипа через 3 мес. был получен большой цитогенетический ответ (Ph'-хромосома определялась в 25 % метафаз).

Однако при возобновлении лечения в течение первых 2 нед. самочувствие пациентки вновь ухудшилось, постоянно беспокоила одышка, на контрольной серии КТ отмечалась отрицательная динамика в виде заметного увеличения интенсивности и распространенности выявляемых ранее участков альвеолярно-интерстициальной инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла». Сохранялось диффузное усиление легочного рисунка, деформация за счет инфильтрации парасептального и внутридолькового интерстиция. Данное обстоятельство — отрицательная динамика клинической и рентгенологической картины при терапии иматинибом — еще раз подтвердило предположения о связи пневмонита с терапией ХМЛ. После отмены иматиниба по-

вторно был проведен 16-дневный курс терапии метилпреднизолоном 40 мг/сут с постепенным снижением дозы. При окончательном отказе от иматиниба вновь отмечалась потеря гематологического ответа, потребовавшая назначения гидроксимочевины 3 г/сут с циторедуктивной целью.

Таким образом, у пациентки с ХФ ХМЛ, получавшей терапию иматинибом в течение 6 мес., гематологический и цитогенетический ответы достигались в оптимальные сроки на протяжении проводимого лечения. При этом при отмене иматиниба из-за усугублявшейся токсичности отмечалась быстрая потеря гематологического ответа. В связи с сохранявшейся картиной негематологической токсичности II степени — лекарственно-индуцированного пневмонита, ассоциированного с иматинибом, был рекомендован переход на терапию ИТК второй линии — нилотиниб или дазатиниб.

Препарат нилотиниб (Тасigna, AMN107, Novartis Pharma AG) является структурным дериватом иматиниба. Так же, как и иматиниб, он связывается с ABL-тирозинкиназой в неактивной конформации, но обладает в 25–30 раз более высокой активностью *in vitro* и эффективен против большинства ее мутантных форм (кроме мутации T315I). Кроме того, важно отметить, что перекрестной непереносимости с иматинибом у него нет. Дазатиниб (Спрайсел, BMS-354825, Bristol-Myers Squibb) структурно отличается от иматиниба. Показано, что он связывается с активной (открытой) частью ABL-тирозинкиназы и ингибирует семейство SRC-киназ; его активность *in vitro* в 300 раз превосходит иматиниб, он эффективен практически против всех известных мутаций, кроме T315I. Однако дазатиниб необходимо с осторожностью назначать больным с гипертонической болезнью. Учитывая сопутствующее заболевание — гипертоническую болезнь, данной больной была начата терапия нилотинибом.

К моменту начала терапии нилотинибом у пациентки при исследовании кариотипа Ph'-хромосома определялась в 100 % метафаз, отсутствовала полная клинико-гематологическая ремиссия. На сегодняшний день продолжительность терапии нилотинибом у данной пациентки составляет 6 мес., сохраняется стабильная клинико-гематологическая ремиссия, получен полный цитогенетический ответ. По данным КТ легких отмечается практически полная резорбция имевшихся ранее участков альвеолярно-интерстициальной инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла», практически полностью исчезли усиление и деформация легочного рисунка за счет инфильтрации парасептального и внутридолькового интерстиция. За весь период лечения нилотинибом перерывов не потребовалось, поскольку пациентка отмечает хорошее самочувствие и переносимость лекарства.

И наконец, последний случай, о котором мы имеем лишь краткую информацию.

Пациент К.А.А., 40 лет. Диагноз ХМЛ, ХФ, высокая группа риска прогрессии был установлен в сентябре 2006 г. на основании изменений картины периферической крови с умеренным сдвигом лейкоцитарной формулы влево и гипертромбоцитозом до $2400 \times 10^9/\text{л}$, а также выявления Ph'-хромосомы. Через 2 мес. после установления диагноза было начато лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут, успешно продолжавшееся в течение года. Жалоб и побочных эффектов терапии не наблюдалось. Однако к февралю 2008 г. (на 13-м месяце лечения) у больного появилась субфебрильная температура и одышка при физических нагрузках. При обследовании были исключены инфекционные осложнения. Выполненная КТ легких выявила изменения легочной ткани по типу «матового стекла», усиление и деформацию легочного рисунка. От дальнейшего обследования, лечения и наблюдения в специализированном учреждении пациент отказался.

Конечно, это клиническое наблюдение не является показательным примером лекарственно-индуцированного пневмонита, связанного с терапией иматинибом. Однако наша цель — обратить внимание врачей на возникающие жалобы пациентов, чтобы разобраться в их причинах и правильно диагностировать возникающую патологию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанная выше редкая патология органов дыхания относится к группе интерстициальных заболеваний легких, число которых на сегодняшний день более 150. Все они, несмотря на этиологические различия, включая неизвестные причины, имеют одну общую особенность — поражают интерстициальную ткань легких, включая проходящие в ней сосуды. Интерстициальные заболевания легких, несмотря на этиологические различия, имеют сходную клиническую, рентгенологическую и гистологическую картину.

Согласно международной классификации, интерстициальная пневмония, так же как и пневмонит, имеет пять степеней тяжести. Пневмонит I степени характеризуется бессимптомным течением и выявляется только при радиологическом исследовании (рентгенография, КТ). II степень сопровождается появлением симптоматики, не влияющей на активную жизнедеятельность. Наличие характерной клинической картины с нарушениями показателей газообмена и активности жизнедеятельности свидетельствует о развитии пневмонита III степени тяжести. IV степень — угрожающее жизни состояние, требующее вспомогательной вентиляции легких. Смерть от пневмонита считается V степенью токсичности [14].

При гистологическом исследовании обычно обнаруживают чередование воспалительных инфильтратов и фиброзных полей. Рентгенологическую картину нельзя использовать как основу дифференциальной диагностики, поскольку она идентична не только при большинстве интерстициальных заболеваний легких, но и при некоторых болезнях, не входящих в эту группу. Результаты КТ с высоким разрешением более специфичны и требуют динамического контроля. Не менее важными этапами дифференциальной диагностики являются исследование газов крови, бронхоскопия с гистологическим исследованием легкого (4–6 различных участков) и БАЛ. Полученный материал обязательно направляют на бактериологическое, вирусологическое и иммунологическое исследования.

Механизм развития интерстициальных заболеваний легких сложен и имеет ряд особенностей. Считается, что в основе патогенеза лежит иммунокомплексная реакция, ведущую роль в которой играют Т-лимфоциты и цитокины. В ответ на повреждение альвеолоцитов развивается острый альвеолит. Если он не разрешается, воспаление распространяется на интерстициальную ткань и проходящие в ней капилляры и, в конечном итоге, приводит к пневмосклерозу, деформации альвеол и диффузионной способности легких [15].

Лечение лекарственно-индуцированного пневмонита заключается в прекращении контакта с аллергеном (в данном случае — прекращение специфической терапии иматинибом) с целью уменьшить изменения в легких и улучшить ФВД, назначении преднизолона 1 мг/кг/сут в течение 2–4 нед. Затем дозу постепенно снижают до минимальной, поддерживающей удовлетворительные показатели ФВД. Если в дальнейшем контакт с аллергеном исключен, необходимости в постоянном приеме глюкокортикостероидов нет [15].

Нами продемонстрировано редкое осложнение терапии иматиниба мезилатом у больных хроническим миелолейкозом. Два из них развились после второго года терапии има-

тинибом при хорошей переносимости лечения на первых этапах. Другие же отмечались в течение первых месяцев терапии, когда особенно важен постоянный прием ИТК для достижения оптимального ответа. К сожалению, не было проведено комплексного обследования каждого из пациентов, включая фибробронхоскопию с гистологическим исследованием легкого, БАЛ, исследование ФВД, газов крови. Полученные данные позволили бы подтвердить гипотезу о механизме развития лекарственно-индуцированного пневмонита и накопить больше знаний в этом вопросе. Однако всем пациентам была выполнена КТ легких в динамике, прослежена взаимосвязь возникшего интерстициального поражения легких с приемом/отменой иматиниба, а также эффективность кортикостероидной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи показывают актуальность анализа признаков токсичности на разных сроках терапии. Внимательное отношение к возникающим нежелательным явлениям при терапии иматинибом у больных ХМЛ, а также проведение дифференциальной диагностики с заболеваниями, имеющими сходную клиническую картину, позволяют своевременно выявлять, диагностировать и купировать как частые, так и редкие побочные эффекты. Своевременная смена тактики лечения ХМЛ при развитии осложнений, влияющих на жизнедеятельность, поможет избежать частых и длительных перерывов в лечении из-за токсичности и, как следствие, повысит эффективность лечения с целью достичь наилучших результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Brien S.G., Guilhot F.G., Goldmann G.V. et al. International randomized study interferon versus ST1571 (IRIS) 7-year follow up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008; 112: 76 [abs. 186].
2. Deininger M.N. Chronic myeloid leukemia. Management of early stage disease. *J. Hematol. Am. Soc. Hematol.* 2005; 174–82.
3. Guilhot F.G., Roy L., Millot F. Update of first-line in chronic phase chronic myeloid leukemia. Hematology, education program of the 11 congress of EHA, Amsterdam, the Netherlands, June 15–18, 2006: 93–7.
4. Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus A. et al.; International ST1571 CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 645–52.
5. Туркина А.Г., Хорощко Н.Д., Круглов С.С. и др. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом: Пособие для врачей. М., 2005.
6. Druker B.J., Talpaz M., Resta D. et al. Efficacy and safety of specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1031–7.
7. Bergeron A., Bergot E., Vilela G. et al. Hypersensitivity pneumonitis related to imatinib mesylate. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4271–2.
8. Rosado M.F., Donna E., Ahn Y.S. Challenging problems in advanced malignancy: case 3. Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3171–3.
9. Ma C.X., Hobday T.J., Jett J.R. Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1578–9.
10. Yokoyama T., Miyazawa K., Kurakawa E. et al. Interstitial pneumonia induced by imatinib mesylate: pathologic study demonstrates alveolar destruction and fibrosis with eosinophilic infiltration. *Leukemia* 2004; 18: 645–6.
11. Isshiki I., Yamaguchi K., Okamoto S. Interstitial pneumonitis during imatinib therapy. *Br. J. Haematol.* 2004; 125: 420.
12. Hideaki Yamasawa, Yukihiko Sugiyama, Masashi Bando, Shoji Ohno. Drug-Induced Pneumonitis Associated with Imatinib Mesylate in a Patient with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 2008; 75: 350–4.
13. Rajda J., Pradymna D. Phatak. Reversible Drug-Induced interstitial Pneumonitis Following Imatinib Mesilate Therapy. *Am. J. Hematol.* 2005; 79: 79–82.
14. Colevas A., Setser A. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 is the new standard for oncology clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(14S): 6098.
15. Фаучи Э., Браунвальд Ю., Иссельбахер К. и др. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. М.: Практика — Мак-Гроу-Хилл, 2002; 2: 1725, 1764–8.

Развитие синдрома Бадда—Киари у молодой больной в дебюте первичного миелофиброза (сублейкемического миелоза): клиническое наблюдение

М.А. Соколова, Н.В. Цветаева, Г.А. Суханова,
С.А. Васильев, М.Д. Санатко, Н.Д. Хорошко

Budd-Chiari syndrome elaboration in the debut of primary (idiopathic) myelofibrosis in a young patient: A clinical case

M.A. Sokolova, N.V. Tsvetaeva, G.A. Sukhanova,
S.A. Vasiliev, M.D. Sanatko, N.D. Khoroshko

SUMMARY

Aim. To show the peculiarity of clinical manifestation, diagnostic and therapeutic approach of misdiagnosed chronic myeloproliferative disorder (CMPD), which has debuted by hepatic thrombosis.

Patients and methods. We present the results of clinical description, observation data and treatment results in a patient with Budd-Chiari syndrome as manifestation of latent primary (idiopathic) myelofibrosis. Standard clinical and laboratory analyses, cytomorphological examination of bone marrow, ultrasound Doppler investigation of portal vessels have been used.

Results. We observed a patient with primary myelofibrosis (PM), which started with Budd-Chiari syndrome. The hematological disorder was not recognized properly due to the latent course of the disease and thrombosis at background. The appropriate treatment of PM was not prescribed. The diagnosis of PM was verified, and moreover we have found hereditary thrombophilic factors. Only after verification of the diagnosis anticoagulant and cytostatic therapy was started. The result was positive: we observed a resolution of clinical symptoms, normalization of blood counts and partial restore of blood flow in hepatic veins. But discontinuation of the antithrombotic therapy provoked rethrombosis of the same localization. The resumption of anticoagulant therapy led to positive clinical effect again.

Conclusion. The described clinical case shows that the Budd-Chiari syndrome development can be the consequence of the existing myeloproliferative disorder. Hereditary thrombophilia factors are very important in maintenance of the thrombotic state in CMPD patients. Therefore special attention should be paid not only to cytoreductive therapy for normalization of blood counts, but also to perpetual intake of anticoagulants particularly in case of thrombotic complication of such localization.

Keywords

chronic myeloproliferative disorders, Budd-Chiari syndrome, portal hypertension, thrombophilia.

Hematology Research Center of RAMS, Moscow

Контакты: S_manana@mail.ru

Принято в печать: 17 марта 2010 г.

РЕФЕРАТ

В статье представлен клинический случай особенностей клинических проявлений, диагностических и терапевтических подходов недиагностированного хронического миелопролиферативного заболевания (ХМПЗ), дебютировавшего с печеночного тромбоза. Представлены результаты клинического течения, обследования и лечения больной с синдромом Бадда—Киари как проявления скрытого течения первичного миелофиброза (сублейкемического миелоза). Были использованы стандартные клиничко-лабораторные обследования, цитоморфологическое исследование костного мозга, а также ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов портальной системы. Приводится история болезни пациентки, у которой первичный миелофиброз дебютировал с синдрома Бадда—Киари. Латентное течение болезни на фоне тромбоза не позволило своевременно выявить гематологическое заболевание и назначить адекватную терапию. Диагноз ХМПЗ был подтвержден, также были выявлены наследственные факторы тромбофилии. Лечение антикоагулянтами, цитостатиками привело к положительному результату в виде разрешения клинических симптомов, нормализации показателей крови и частичному восстановлению кровотока по печеночным венам. Однако прекращение анти тромботической терапии спровоцировало ретромбоз той же локализации. Положительный клинический эффект был получен после возобновления терапии антикоагулянтами.

Анализ данного клинического случая показал, что развитие синдрома Бадда—Киари обусловило наличие миелопролиферативного заболевания. Наследственные факторы тромбофилии также важны для поддержания тромботического статуса у больных ХМПЗ. Поэтому особое внимание должно уделяться не только циторедуктивной терапии для восстановления показателей крови, но и пожизненному приему анти тромботических препаратов, особенно в случае тромботических осложнений описанной локализации.

Ключевые слова

хронические миелопролиферативные заболевания, синдром Бадда—Киари, портальная гипертензия, тромбофилия.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое течение Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) — эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), истинной полицитемии (ИП) и первичного миелофиброза (сублейкемического миелоза) — нередко сопровождается тромбозами и гемор-

рагиями. Будучи частыми осложнениями, они заметно влияют на течение и прогноз заболевания и качество жизни пациентов. Многие наследственные или приобретенные факторы, включая повышенное число эритроцитов, тромбоцитов, активацию тромбоцитов и лейкоцитов и их взаимодействие с формированием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрега-

тов, способствуют возникновению тромботических осложнений. Однако механизмы, лежащие в основе этих осложнений, остаются еще не до конца ясными. Данные литературы не дают возможности указать точную частоту тромбозов при этих заболеваниях из-за относительно малого числа описанных клинических наблюдений без отбора пациентов и в связи с неточностями при их описании [1, 2].

При ЭТ артериальные тромбозы преобладают над венозными, которые более характерны для ИП. Тромбозы могут наблюдаться в крупных сосудах, при ИП — особенно в цереброваскулярной и кардиоваскулярной системах. У больных ЭТ, как правило, отмечаются микроциркуляторные нарушения, обычно их сопровождают такие проявления, как эритромелалгия и транзиторные неврологические нарушения [2].

Среди больных ХМПЗ наблюдается необычно большая частота тромбозов абдоминальных вен (печеночных вен, портальной вены и мезентериальных вен). В то же время ХМПЗ являются самыми частыми (30–55 % случаев) причинами тромбоза абдоминальных вен [3]. По данным литературы, миелолипролиферативные заболевания были диагностированы у 22 % пациентов с тромбозом портальных вен и у 31 % больных с тромбозом печеночных вен [4, 5].

Нередко встречающийся симптомокомплекс, который возникает при нарушении оттока крови по печеночным венам, обусловленный в основном тромбозами, характеризует синдром Бадда—Киари. Резистентный к лечению асцит, выраженная гепатомегалия, изменения функций печени, желтуха и кровотечение — симптомы, возникающие при нарушении оттока крови по печеночным венам, характерные для синдрома Бадда—Киари. Однако эти клинические проявления могут отсутствовать примерно у 25 % пациентов с доказанным тромбозом вен печени. 3-летняя выживаемость этих пациентов составляет 100 %, и им не требуется оперативное вмешательство, что обусловлено наличием большого количества как внутривенных, так и внепеченочных венозных коллатералей [6].

Часто при латентном течении миелолипролиферативного заболевания, протекающего с тромботическими осложнениями, возникают трудности в диагностике основного заболевания [7, 8]. Полицитемия или тромбоцитоз могут маскироваться увеличенным объемом плазмы и/или гиперспленизмом, что вызывает сложности в интерпретации лабораторных показателей и затрудняет диагностику ХМПЗ. Не только врачами общего профиля, но и гематологами часто не учитывается возможная связь тромбозов с миелолипролиферативным заболеванием, что неизбежно ведет к ошибкам в терапии, поэтому тщательное обследование пациентов с абдоминальными тромбозами необходимо для исключения лежащего в их основе ХМПЗ.

Мы представляем клиническое наблюдение молодой больной, у которой течение первичного миелофиброза (ПМ) дебютировало с синдрома Бадда—Киари.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У больной М., 28 лет, весной 2000 г. появилось чувство дискомфорта в брюшной полости, сопровождавшееся диспептическими явлениями: частые нарушения стула (запор, понос), тошнота, боль в правом и левом подреберьях, в околопупочной области, провоцируемая приемом пищи. При УЗИ внутренних органов обнаружены умеренная спленомегалия (размер селезенки 136–146 × 68 мм при норме 110 × 45 мм), расширение портальной вены до 15 мм (норма 9–14 мм) и селезеночной вены до 9 мм (норма менее 7 мм).

Данная клиническая картина сохранялась на протяжении последующих 4 лет с присоединением геморрагического синдрома в виде спонтанных синяков и десневой кровоточивости. Пациентка находилась под постоянным амбулаторным наблюдением у гастроэнтеролога с диагнозом хронический колит, хронический гастроэнтерит, дисбактериоз. Инструментального исследования внутренних органов не проводилось, симптоматическая терапия была неэффективна. Изменений показателей гемограммы выявлено не было.

С 26.06.2004 г. больная отметила увеличение живота в объеме. Ведущими жалобами были усиление боли в верхней половине живота в течение последнего месяца до госпитализации, сопровождающееся субфебрилитетом. В июле 2004 г. больная была госпитализирована в один из стационаров г. Москвы. При УЗИ выявлены увеличение печени, селезенки, асцит. При лабораторном исследовании отмечено повышение активности щелочной фосфатазы до 553 ЕД/л (норма 98–274 ЕД/л), γ -глутамилтранспептидазы до 201 ЕД/л (норма 0–49 ЕД/л), а также аминотрансфераз до 3 раз выше нормы. Серологическое обследование не выявило маркеров вирусного гепатита. Больной проведен лапароскопический, при котором удалено 4 л асцитической жидкости. Для дальнейшего обследования она была переведена в гепатологическое отделение клиники им. Е. М. Тареева.

К этому времени наблюдались выраженная гепатоспленомегалия (печень пальпировалась на 6 см ниже реберной дуги, селезенка — на 4–5 см), увеличение в объеме живота. При УЗИ выявлена гепатоспленомегалия, сохранялось расширение воротной и селезеночной вен, определялась свободная жидкость в брюшной полости как проявления портальной гипертензии. В клиническом анализе крови впервые отмечены гипертромбоцитоз до $338\text{--}665 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз $12\text{--}13 \times 10^9/\text{л}$ с омоложением формулы — появление единичных миелоцитов и метамиелоцитов, остальные показатели в пределах нормы. При КТ брюшной полости диагностирован тромбоз мелких печеночных вен. Наличие портальной гипертензии было подтверждено и при эзофагогастроскопии, при которой выявлены варикозно-расширенные вены нижней трети пищевода I степени.

При эндоскопии желудка обнаружены множественные геморрагические очаги на слизистой оболочке, имеющие вид телеангиэктатических повреждений. Подобные изменения в слизистой желудка или толстой кишке описаны при портальной гипертензии и расцениваются как гипертензивная гастропатия или колонопатия у больных циррозом печени [9]. Вероятно, портальная гипертензия у нашей больной стала причиной их появления в этом случае.

Предполагавшиеся хронический вирусный гепатит (цирроз?) и антифосфолипидный синдром не нашли своего клинико-лабораторного подтверждения — реакции на наличие антифосфолипидных и антикардиолипидных антител были отрицательными.

Сохраняющийся стойкий тромбоцитоз, постоянный умеренный лейкоцитоз, спленомегалия, абдоминальный тромбоз и повышенная тромбогенность в молодом возрасте не исключали наличие миелолипролиферативного заболевания.

Для более детального обследования пациентка была госпитализирована в Гематологический научный центр (ГНЦ) РАМН. В ГНЦ РАМН на основании гистологического исследования костного мозга, при котором была выявлена трехростковая гиперплазия с выраженной дисплазией мегакариоцитов и наличием очагов миелофиброза, диагностирован ПМ, клеточная фаза.

Была проведена биопсия печени. Процедура биопсии сопровождалась повышенной кровоточивостью паренхимы печени, в связи с чем потребовалось переливание свежеза-

мороженной плазмы. Морфологическая картина биоптата печени была характерна для хронического гепатита с выраженным гемангиоматозом, в гепатоцитах найден антиген вируса гепатита В.

При оценке индуцированной агрегации тромбоцитов с использованием 1 и 5 мкмоль АДФ (аденозин-5'-дифосфат, «Ренам») выявлены гиперагрегация до 99 %, гипокоагуляция по данным активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) до 56 с и протромбинового времени (ПТИ) до 75 %, угнетение времени XIIa-зависимого фибринолиза до 21 мин (норма 4—12 мин) при нормальной активности физиологических антикоагулянтов (протеина С — 84 %, антитромбина III (АТIII) — 80 %). Очевидная тромбофилия у нашей пациентки заставила выполнить исследование на определение наследственных генетических дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозу, при котором выявлены гетерозиготные мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы — *C677T*, а также гена ингибитора активатора плазминогена — *PAI-1 (4G/5G)*. Уровень гомоцистеина составил 24 мкмоль/л при норме до 12 мкмоль/л.

Таким образом, лишь через 4 года после начала заболевания, в октябре 2004 г., больной установлен окончательный клинический диагноз: ПМ, синдром Бадда—Киари, портальная гипертензия (варикозное расширение вен пищевода I степени, асцит, спленомегалия), вторичный гемангиоматоз печени, наследственная тромбофилия, гипергомоцистемия. Диагноз ХМПЗ был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании, при котором у больной обнаружена мутация *Jak2V617F*, являющаяся маркером ХМПЗ.

Наличие гематологического заболевания, наследственная тромбофилия, развитие синдрома Бадда—Киари послужили показанием к проведению циторедуктивной терапии. Пациентке были назначены следующие препараты: интерферон- α (Роферон) по 3 млн МЕ в сутки, гидроксимочевина (Гидреа) 0,5—1 г/сут, а также антикоагулянтная и дезагрегационная терапия: ацетилсалициловая кислота (Тромбо АСС) 50 мг/сут, сулодексид 500 мг/сут и витамины группы В₆, В₁₂, фолиевая кислота (Ангиовит) по 2 таблетки в день. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде исчезновения асцита, уменьшения селезенки, нормализации показателей крови.

Последующие 2 года больная находилась под амбулаторным наблюдением гематолога по месту жительства. Продолжала получать гидроксимочевину, а также сулодексид по 500 мг в день. Лечение интерфероном было прекращено из-за выраженной негематологической токсичности III—IV степени в виде гриппоподобного синдрома и гепатотоксичности (увеличение активности аминотрансфераз до 3—4 раз выше нормы). Общее состояние оставалось относительно удовлетворительным, однако беспокоила периодически возникающая боль в животе, диспепсия. Терапия пробиотиками, ферментами, спазмолитиками не приводила к успеху. Позже выяснилось, что больная самостоятельно отменила сулодексид, не сообщив об этом факте врачам.

Ухудшение в виде усугубления боли в животе наступило в июле 2006 г. после перенесенной кишечной инфекции, сопровождавшейся лихорадкой и жидким стулом до 4—5 раз в сутки. С 26.08.2006 г. пациентка отметила резкое увеличение живота в объеме.

Повторно госпитализирована в ГНЦ РАМН в экстренном порядке в августе 2006 г. с подозрением на повторный тромбоз вен брюшной полости. Состояние при поступлении было тяжелым. Беспокоила постоянная боль в верхней половине живота. Кожные покровы бледной окраски, живот увеличен в объеме за счет напряженного асцита. Отмечалась пастозность голеней и стоп. Печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги, селезенка — на 3 см.

В периферической крови обращали на себя внимание умеренная анемия, число тромбоцитов $223-320 \times 10^9/\text{л}$, остальные показатели в пределах нормы. В биохимическом анализе показатели не выходили за пределы нормальных значений, что отражало сохранение белково-синтетической функции печени. По данным инструментальных исследований — эзофагогастродуоденоскопии, УЗИ и КТ брюшной полости — определялись облитерирующие тромбозы левой и правой печеночных вен с признаками частичного тромбоза центральной печеночной вены (сужение просвета до 2 мм); варикозное расширение вен пищевода I степени.

При исследовании гемостаза обращало на себя внимание резкое снижение уровня АТIII — до 61 %, протеина С до 41 %, снижение ПТИ до 50 % и удлинение АЧТВ в 2 раза.

Больной проводилось круглосуточное парентеральное введение гепарина в дозе 24 тыс. ЕД/сут, трансфузии свежемороженой плазмы 600—700 мл/сут, были назначены мочегонные средства, гидроксимочевина 500 мг/сут, Тромбо АСС 150 мг/сут. Проведено три сеанса обменного плазмафереза с адекватным замещением удаленного объема донорской плазмой.

В результате проводимой терапии был купирован болевой синдром, исчез асцит, нормализовалась температура тела, улучшилось самочувствие, уменьшился размер печени с реканализацией двух печеночных вен и развитой реканализацией в глубоких отделах паренхимы правой доли.

Учитывая низкий уровень АТIII (61 %), недостаток которого не исключал рецидив тромбоза, было принято решение о внутривенном введении концентрата АТIII в дозе 1000 ед./сут. При динамическом контроле наблюдалось кратковременное увеличение уровня АТIII (с 61 до 96 %). Показатели АЧТВ, ПТИ и уровень фибриногена сохранялись на прежнем уровне. При повторном контроле уровень АТIII оставался на верхней границе нормы.

В связи с положительной динамикой в клинической картине (нормализация температуры тела, исчезновение асцита, купирование болевого синдрома, уменьшение селезенки) был начат постепенный перевод на низкомолекулярные гепарины — Фраксипарин в суточной дозе 0,6—0,3 мл. Контроль за лечением (подбор дозы Фраксипарина) проводился на основе теста анти-Ха (единица измерения — анти-Ха МЕ/мл). Планируется перевести больную на прием пероральных антикоагулянтов.

С октября 2006 г. больная получает цитостатическую терапию гидроксимочевинной. Общее состояние удовлетворительное, болевой синдром отсутствует, размер печени, селезенки без тенденции к увеличению. Сохраняется нормальное число тромбоцитов и лейкоцитов. Коагулологические параметры в пределах нормы.

К настоящему времени длительность самого заболевания составляет 6 лет. Лечение остается прежним: гидроксимочевина и дезагреганты. Прием низкомолекулярных гепаринов (Фраксипарин) продолжается в течение года с планируемой отменой. По клинко-гематологическому статусу у больной сохраняется ремиссия. Повторных тромбозов любой локализации отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в данном клиническом наблюдении синдром Бадда—Киари, установленный спустя 4 года от начала заболевания, стал осложнением не сразу диагностированного миелопролиферативного заболевания.

Длительно сохранявшиеся нормальные показатели периферической крови в дебюте заболевания, стертая клиническая картина тромбоза вен брюшной полости (умеренная абдоми-

нальная боль без четких признаков портальной гипертензии) привели к менее углубленному исследованию. Пациентка оставалась под наблюдением гастроэнтеролога, небольшая спленомегалия расценивалась как проявление портальной гипертензии на фоне возможного заболевания печени.

В данной ситуации мы можем говорить о латентном течении миелопролиферативного заболевания, что и вызывало сложности в постановке диагноза. Понятно, что несвоевременно выявленная истинная причина тромботических осложнений повлекла за собой назначение неадекватной терапии.

Очевидно, что возникновение тромбозов вен брюшной полости, особенно у молодых больных, должны настораживать, будучи возможной причиной осложнения МПЗ. Необходимо расширение диагностического поиска с обязательным гистологическим исследованием костного мозга, более тщательным контролем показателей гемограммы, по возможности — выявления молекулярного маркера ХМПЗ и проведения доплеровского УЗИ брюшной полости.

Особое внимание должно уделяться не только специфической терапии, направленной на уменьшение клеточности, но и выбору антикоагулянтной терапии с учетом наличия других факторов риска тромбофилии. Так, по данным литературы [10–12], дефицит естественных антикоагулянтов — протеинов С и S, АТIII — связан с венозными тромбозами при ХМПЗ. У 31 % больных антикоагулянтная терапия уменьшала риск развития повторных тромбозов.

В нашем наблюдении причиной рецидива венозного тромбоза стала не только самостоятельная отмена антикоагулянтной терапии, но и выявленный дефицит протеина С и АТIII, который, по всей вероятности, был вторичным после перенесенного первичного тромбоза печеночных вен.

Больные ХМПЗ с перенесенными печеночными и портальными тромбозами должны своевременно начинать ци-

торедуктивную терапию и оставаться под постоянным диспансерным наблюдением. Активное антитромботическое лечение должно быть пожизненным, т. к. последствия рецидивирующих абдоминальных тромбозов могут представлять угрозу для жизни данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Harrison C.N.* Platelets and Thrombosis in Myeloproliferative Diseases. *Hematol. Eur. Hematol. Assoc. Ed. Prog.* 2005: 409–15.
2. *Martinelli I.* Unusual forms of venous thrombosis and thrombophilia. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2002; 32: 343–5.
3. *Narayanan Menon K.V., Shah V., Kamath P.S.* The Budd-Chiari syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 578–85.
4. *Frev H.R., Suter B.* Portal vein and hepatic vein thrombosis in occult myeloproliferative syndrome. Progression of thrombosis under heparin therapy. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1996; 126(34): 1437–41.
5. *Chung R.T., Iafrate A.J., Amrein P.C.* et al. Case 15-2006: a 46-year-old woman with sudden onset of abdominal distention. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2166–75.
6. *Colaizzo D., Amitrano L., Tiscia G.L.* et al. The JAK2V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2006 Oct 20: 411–8.
7. *McNamara C., Juneja S., Wolf M.* et al. Portal or hepatic vein thrombosis as the first presentation of a myeloproliferative disorder in patients with normal peripheral blood counts. *Clin. Lab. Haematol.* 2002; 24(4): 239–42.
8. *Boissinot M., Lippert E., Girodon F.* et al. Latent myeloproliferative disorder revealed by the JAK2V617F mutation and endogenous megakaryocytic colonies in patients with splanchnic vein thrombosis. *Blood* 2006; 108(9): 3223–4.
9. *Biss T., Hamilton P.* Myelofibrosis and angiodysplasia of the colon: another manifestation of portal hypertension and massive splenomegaly? *J. Clin. Pathol.* 2004; 57: 999–1000.
10. *Amitrano L., Guardascione M.A., Ames P.R.J.* et al. Thrombophilic Genotypes, Natural Anticoagulants, and Plasma Homocysteine in Myeloproliferative Disorders: Relationship With Splanchnic Vein Thrombosis and Arterial Disease. *Am. J. Hematol.* 2003; 72: 75–81.
11. *Paula L., Bockenstedt F.* Management of Hereditary Hypercoagulable Disorders. *Am. Soc. Hematol. Ed. Prog. Book* 2006: 444–9.
12. *Denninger M.N., Chait Y., Casadevall N.* et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatol-ogy* 2000; 31(3): 587–91.

Письмо редактору

Н. В. Жуков¹, И. А. Курмуков²

Контакты: zhukov.nikolay@rambler.ru; i_a_kurmukov@list.ru

Принято в печать: 22 марта 2010 г.

Глубокоуважаемый главный редактор!

После знакомства с результатами исследования [1], опубликованного в последнем номере Вашего журнала, возникает совершенно естественное желание. Хочется поздравить авторов статьи и весь коллектив отделения трансплантации костного мозга РОНЦ с прекрасными результатами работы: показатель токсической смертности после аутологичной трансплантации (0,96 %), достигнутый ими в 2007–2009 гг., не просто значимо превосходит результаты этой же клиники в 2005–2006 гг. — он в 5–10 раз лучше, чем аналогичный показатель, приводимый в авторитетном современном зарубежном руководстве по трансплантации костного мозга [2], на которое совершенно оправданно ссылаются в обзоре литературы сами авторы статьи! Таким образом, в то время как большинство клиник нашей страны лишь пытается приблизиться к результатам, достигнутым за рубежом, авторам удалось их многократно превзойти. Однако, прежде чем пропагандировать и тиражировать опыт ОТКМ РОНЦ, попробуем понять, чему же обязана клиника столь блестящими результатами?

Согласно утверждению авторов статьи, секрет успеха в разработанном ими **алгоритме принятия решений и комплексе подходов, направленных на профилактику и лечение ранних посттрансплантационных осложнений**. Попробуем оценить возможное влияние основных компонентов этого комплекса: 1) оптимизации сопроводительной терапии, 2) модифицированного авторами мониторинга пациентов в посттрансплантационный период и, наконец, 3) модифицированной интенсивной терапии, — на публикуемые авторами результаты лечения пациентов.

1. «Пути оптимизации сопроводительной терапии».

Разработанные и использованные в исследовании «пути оптимизации сопроводительной терапии» собраны авторами в табл. 6 [1]. Некоторые рекомендации, предлагаемые авторами, давно являются аксиомой и используются при высокодозной химиотерапии с трансплантацией клеток — предшественников гемопоэза с момента возникновения самой методики (например, соблюдение правил асептики и антисептики), в связи с чем обобщенные напоминания об их существовании «оптимизацией» быть не могут по определению. Другие рекомендации (например, отказ от использования профилактической антибиотикотерапии, профилактических трансфузий тромбоцитов, отказ от назначения колониестимулирующих факторов (КСФ) в посттрансплантационный период и т. д.) обсуждаются специалистами как путь «оптимизации». Однако потенциальным результатом

их использования может быть оптимизация фармакоэкономических показателей, поскольку эти методы профилактики **могут не увеличивать выживаемость** больных, увеличивая стоимость лечения. В статье же говорится о снижении посттрансплантационной летальности и оценивается только ее динамика. Таким образом, у читателя должно возникнуть вполне логичное заключение о том, что оптимизируемые факторы должны воздействовать (причем положительно) именно на этот показатель.

К сожалению, ни в одном из доступных нам источников, относящихся к высокой степени доказательности, **не показано**, что профилактическое использование антибиотиков, Г-КСФ и тромбоцитов может приводить к **значимому повышению смертности**. Не привели подобных исследований и авторы. В связи с этим ожидать, что элиминация из практики отделений трансплантации профилактической антибиотикотерапии, Г-КСФ и трансфузий тромбоцитов приведет к снижению смертности, несколько преждевременно. В любом случае, чтобы подобные рекомендации реализовались в 10-кратное уменьшение смертности, необходимо, чтобы они **не использовались в группе сравнения** (т. е. в РОНЦ до 2007 г. и в зарубежных клиниках, на результаты которых ссылается цитируемое авторами руководство [2]).

Если, доверяя авторам статьи, можно предположить, что до 2007 г. в их отделении не соблюдали правила асептики и антисептики, «вставляли» «выпавшие» и «прочищали» проводниками тромбированные катетеры центральных вен, неадекватно наблюдали больных после трансплантации и т. д., то вот в то, что подобные проблемы присутствуют и в ведущих зарубежных трансплантационных центрах, на опыт которых ссылаются авторы, верится с трудом. Возможно, конечно, что авторами разработаны какие-либо инновационные подходы, касающиеся асептики и антисептики или других приводимых ими рекомендаций подобного глобального масштаба («формулировка целей ТГСК», «выбор оптимального режима кондиционирования» и т. д.). Однако в статье упоминания о конкретных инновациях, патентах на изобретения и т. д. не приведены, и мы, как и другие читатели журнала, не можем судить о существенных отличиях подходов авторского коллектива от ранее использовавшихся в России и в мире.

2. «Градация интенсивности сопроводительной терапии».

Авторы исследования разработали оригинальный лист наблюдения (он же табл. 4 [1]). При изменении некоторых показателей, включенных в этот лист, авторы рекоменду-

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

² РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

ют существенное изменение интенсивной терапии (ИТ), которое, по их мнению, должно приводить к снижению риска дальнейшего ухудшения состояния пациента и даже к снижению летальности. В свой лист авторы включили 7 критически важных, с их точки зрения, параметров. Это 5 количественных показателей физиологического состояния (в т. ч. неинвазивно, пульс-оксиметром определяемая сатурация гемоглобина артериализированной крови кислородом¹ — SpO_2) и 2 качественных параметра (названные авторами «неврологическая симптоматика» и «боль»).

К сожалению, понять принципы отбора именно этих показателей и «критических» границ их значений из приведенной в статье информации невозможно. А без авторской интерпретации разобраться в этом вопросе нелегко. Например, SpO_2 85 % расценивается авторами как не требующий вмешательства («зеленый») уровень показателя (уже это вызывает недоумение, поскольку соответствует довольно выраженной гипоксемии; нормальным считается $\text{SpO}_2 > 95$ %, а при уровне менее 90 %, сохраняющемся на фоне дыхания смесью, обогащенной O_2 , уже рассматривается вопрос о необходимости проведения ИВЛ). Хотя потребность в оксигенотерапии в листе указана, на изменение уровня ИТ она не влияет. Таким образом SpO_2 85 % подразумевает базовый уровень ИТ не только при дыхании атмосферным воздухом, но и при необходимости дыхания смесью с FiO_2 40–50 %. Несложный расчет показывает, что уже SpO_2 90 % при FiO_2 40 % соответствует индексу оксигенации около 200 и диагнозу «острое повреждение легких» или, даже, «острый респираторный дистресс» [2].

Крайне настораживающим выглядит и явное несоответствие между оценкой значимости одних и тех же критериев в разных таблицах. Так, противоречивы данные в табл. 4; в табл. 2 $\text{SpO}_2 < 90$ % при $\text{FiO}_2 > 40$ % рассматривается как все-таки повод для решения вопроса о переводе в ОРИТ, настаивая, однако, на достаточной длительности гипоксемии и непереносимости ее подтверждении анализом газового состава артериальной крови. Для полноты информации авторам остается указать, как долго, по их мнению, должен задышаться пациент до принятия решения об интенсификации лечения.

Мы не хотели бы занимать время читателей изложением наших соображений о других 6 «критических» параметрах листа наблюдений и не потому, что они представляются нам менее спорными или противоречивыми. Подобные листы наблюдения, нередко с гораздо большей подробностью отражающие изменение физиологических и лабораторных параметров, ведутся в большинстве отделений трансплантации костного мозга и **не воспринимаются** их сотрудниками **как революционная методика снижения смертности**. И реагировать на ухудшение состояния пациентов медицинский персонал начинает, как правило, несколько раньше, чем предписывает рекомендуемый авторами лист.

3. Результаты проведения «модифицированной интенсивной терапии» у пациентов, требующих «неотложной терапии» и «терапии критических состояний».

К сожалению, мы не обнаружили в статье ни конкретного описания базовой ИТ, ни вариантов ее модификаций

в случае существенных, по мнению авторов, отклонений мониторируемых параметров. Не беремся угадывать, какие медицинские воздействия предпринимались авторами. Надеемся, что эти мероприятия будут еще когда-нибудь опубликованы и описаны. Однако оценить эффективность модификации проводимой ИТ при возникновении «неотложных» и «критических» состояний за два описанных в статье периода можно и по уже опубликованным данным. Для этого обратимся к последним строкам табл. 8 [1], в которых приведена «цветовая градация» состояния пациентов за два периода исследования.

В подгруппе пациентов, лечившихся в 2005–2006 гг., необходимость в проведении «неотложной терапии» возникла у 28 человек («желтый» уровень, согласно оригинальному авторскому стилю), дальнейшее ухудшение состояния отмечено у 10 из них («красный» уровень). В подгруппе, сформированной в 2007–2009 гг., необходимость в проведении «неотложной терапии» возникла у 19 пациентов («желтый») и, несмотря на проведение «модифицированной интенсивной терапии», дальнейшее ухудшение состояния отмечено у 3 («красный»). Рассчитав достоверность различий шансов изменения тяжести состояния больных (шанс изменения «желтого» уровня на «красный») по точному критерию Фишера, даже при одностороннем варианте теста мы получаем значение $p = 0,189$. Аналогичный расчет влияния модификации ИТ на посттрансплантационную летальность у пациентов с критическими изменениями мониторируемых параметров (10 больных с «красным» уровнем и 7 летальных исходов в первой подгруппе против 3 больных с «красным» уровнем и 1 летального исхода — во второй) дает величину $p = 0,510$. При использовании двустороннего варианта критерия Фишера (принятого в подавляющем большинстве зарубежных исследований) показатель p и во все принимает значение 1. Другими словами, опубликованные авторами результаты **не дают оснований считать**, что предпринятая ими **модификация ИТ оказалась способной повлиять на изменение состояния** наблюдаемых ими пациентов или **уменьшение летальности**.

Таким образом, **анализ основных компонентов описанных авторами «модифицированных» принципов посттрансплантационного ведения больных не позволяет выявить прямой причинно-следственной связи между таким лечением и столь значимым снижением посттрансплантационной летальности**. Однако все рекомендации, подвергнутые анализу выше, относятся к профилактике и лечению осложнений у больных, которым трансплантация все же проводилась. В то же время среди прочих компонентов используемого авторами «пути оптимизации сопроводительной терапии» (см. табл. 8) есть и еще одна, особая группа мероприятий предтрансплантационного этапа, который можно назвать **принципами отбора больных на проведение лечения**.

Хорошо известно, что фактор отбора на лечение зачастую является столь мощным, что перекрывает влияние всех остальных воздействий. Вмешательство этого фактора делает результаты нетрактуемыми, т. к. получается, что «старое» и «новое» лечение проводятся совершенно разным популяциям больных. И именно воздействия этого фактора (в англоязычной литературе — selection bias) должны избегать добросовестные исследователи, желающие выявить истинное влияние новых методов лечения и диагностики. Правильный отбор больных, разумеется, позволяет не проводить лечение больным, у которых оно будет заведомо менее эффективно, чем альтернативное. При этом под эффективностью принято понимать снижение смертности (увеличение выживаемости) не только в популяции пациентов, которые

¹ Используемый в табл. 2 термин «сатурация кислорода» следует, наверное, считать досадной опечаткой. В этой таблице, вообще-то, немало утверждений, противоречащих не только общепринятым критериям, но и логике: выясняется, что для повышения артериального давления необходимо использовать антибиотики; уровень креатинина определяется не лабораторно (в крови), а на основании простого измерения объема выделенной мочи; олигурией считают выделение менее 40 мл мочи в час, т. е. чуть менее 1000 мл мочи за сутки, и т. д. Хотелось бы верить, что и они вызваны лишь опечатками и трудностями перевода.

«дошли» до лечения, а суммарные результаты у всех пациентов, которым оно могло бы принести пользу. Необходимо быть уверенным, что без лечения не останутся больные, у которых его результаты будут ниже, чем у жестко отобранной субпопуляции, но все же лучше, чем при альтернативной терапии.

Какую альтернативу, например, можно предложить больному с рецидивом В-клеточной крупноклеточной лимфомы и международным прогностическим индексом (IPI), составляющим 3–4 на момент рецидива? Возможно, если такому пациенту будет трансплантировано менее 2×10^6 CD34/kg, он будет иметь несколько больший шанс на длительное восстановление гемопоэза и даже больший шанс погибнуть от токсичности (что, правда, не показано в большинстве исследований). Однако шанс неблагоприятного исхода трансплантации в любом случае будет меньше, чем близкая к 100 % летальность от прогрессирования заболевания на фоне отказа в проведении высокодозной химиотерапии.

Рассуждение на тему необходимости «некоторой отсрочки» в проведении лечения при наличии «относительных противопоказаний» к ТГСК без уточнения списка этих противопоказаний и длительности отсрочки представляется нам неприемлемым, т. к. при подобной «отсрочке» зачастую происходит селекция больных. У пациентов с менее благоприятным течением заболевания происходит его прогрессирование, необходимость сдерживания опухоли при помощи стандартной химиотерапии приводит к возникновению новых осложнений и накоплению органной токсичности, а в результате относительные противопоказания становятся абсолютными. К тому же болезни пациента нередко не ограничиваются заболеванием, которое приводит его к необходимости проведения высокодозной химиотерапии и ТГСК;

в большинстве центров ТКМ многие сопутствующие заболевания не считаются противопоказаниями к проведению такого лечения, несмотря на то, что могут существенно осложнить ведение пациента в посттрансплантационный период.

К сожалению, авторы не приводят информацию ни по общему состоянию пациентов, ни по наличию у них сопутствующей патологии, ни о том, наконец, скольким пациентам и по каким причинам было отказано в высокодозном лечении за период проведения описываемого исследования. Нам кажется, что отсутствие информации об изменении критериев отбора делает сравнение результатов лечения за два описываемых в статье периода не совсем корректным. Если принять во внимание тот факт, что авторам удалось превзойти не только свои результаты за предшествующие годы, но и «обобщенные» результаты зарубежных клиник, то сомнения в действенности других (кроме отбора) предложенных компонентов схемы становятся еще более сильными. Однако думаем, что изменение факторов отбора могут оценить не только сами авторы статьи, но и клиники, направлявшие больных на лечение за указанные периоды. Более того, в отличие от авторов, эти клиники могут оценить и судьбу пациентов, которым в проведении трансплантации было отказано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдусаламов С.Н., Мелкова К.Н., Чернявская Т.З., Афанасенков А.А. Градация интенсивности и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга. *Клин. онкогематол.* 2009; 2(4): 334–42.
2. Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Oxford: Blackwell-Wiley Publishing, 2009.
3. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al. The American-European Consensus Conference of ARDS. Definitions, mechanisms relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 818–24.



Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний

И. А. Курмуков

Treatment of hematocology patients and drug-induced liver injure

I. A. Kurmukov

SUMMARY

Liver has a key role in the metabolism (ie, inactivation or activation) of many commonly used anticancer and supportive drugs. On the other hand, many of this drugs can induced liver injury (drug-induced liver injury, DILI). The clinical presentation of DILI covers a wide spectrum, from asymptomatic liver test abnormalities to symptomatic acute liver disease, prolonged jaundice and disability, or overt acute or subacute liver failure. The use of serum liver biochemical testing to predict liver function, and potential causes of biochemical abnormalities, is useful. In most cases of DILI, there is no effective treatment other than stopping the drug and providing general supportive care.

Keywords

oncology, hematology, liver function, hepatotoxicity, drug-induced liver injury.

N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: i_a_kurmukov@list.ru

Принято в печать: 4 марта 2010 г.

РЕФЕРАТ

Печень играет ключевую роль в метаболизме и инактивации большинства как противоопухолевых лекарств, так и препаратов сопроводительной терапии. С другой стороны, практически все эти лекарственные средства могут вызывать лекарственное повреждение печени. Спектр клинических проявлений лекарственных поражений печени широк — от бессимптомных кратковременных изменений биохимических печеночных тестов до длительной желтухи или даже тяжелой печеночной недостаточности. Биохимические тесты позволяют не только оценить тяжесть, но и во многих случаях определить причину повреждения печени. В большинстве случаев лекарственного повреждения печени специфического лечения не существует; требуется отмена препарата и проведение симптоматической терапии.

Ключевые слова

онкогематология, функции печени, лекарственная гепатотоксичность.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная токсичность — важный фактор, лимитирующий проведение противоопухолевого лечения при гемобластозах. Тяжелое лекарственное поражение печени, связанное с противоопухолевой и сопроводительной терапией, может серьезно ухудшить состояние пациента и значительно осложнить проведение последующего лечения. Несмотря на то что лекарственные поражения печени — далеко не самая частая причина поражения печени, лекарственной этиологии острых повреждений печени в развитых странах придается довольно большое значение [1, 2]. Это обусловлено, во-первых, высоким удельным весом лекарственной гепатотоксичности в структуре острой печеночной недостаточности (так, например, в США лекарственная гепатотоксичность является причиной более 50 % всех случаев развития острой печеночной недостаточности); во-вторых, серьезными этическими проблемами и финансовыми потерями от этого осложнения лекарственного лечения как для здравоохранения в це-

лом, так и для конкретных медицинских работников и учреждений в частности; в-третьих, малоутешительными результатами лечения тяжелой лекарственной печеночной токсичности, поскольку около 20 % (а при острой печеночной недостаточности — до 75 %) пациентов погибают, несмотря на активное использование временного аппаратного замещения и трансплантации печени.

Лекарственное поражение печени составляет всего лишь около 9,5 % всех лекарственных реакций [3]. Связано это с тем, что препараты с выраженной гепатотоксичностью беспощадно «отбраковываются» еще на этапе доклинических исследований, а выявление гепатотоксичности терапевтических доз в период клинических исследований и последующего применения служит поводом либо для отзыва регистрации, либо для существенного ограничения использования такого лекарственного средства. В США тяжелая гепатотоксичность, выявленная при клиническом применении («постмаркетинговое применение»), — самая частая причина запрета дальней-

шего использования лекарства [4]. Интересно, что тяжелая гепатотоксичность, связанная с приемом нового лекарственного средства, часто обнаруживается уже после начала его широкого клинического применения. Причин тому несколько.

Прежде всего, существенную роль играют правила регистрации и клинических испытаний (в частности, количество пациентов, включенных в клиническое исследование) новых лекарственных средств. Дело в том, что к приостановке испытания нового препарата может привести, например, выявление во время клинического исследования у одного из пациентов значительного повышения активности аминотрансфераз (в 8 раз выше верхней границы нормы (ВГН) и более) и уровня билирубина; менее значимые и, тем более, транзиторные повышения активности аминотрансфераз, как правило, поводом для прекращения клинических испытаний не становятся. Принимая во внимание то, что для достоверного выявления побочного явления исследуемая группа пациентов должна примерно втрое превышать среднюю частоту этого явления в популяции, для выявления тяжелой лекарственной печеночной недостаточности с частотой развития 1:1000 (0,1 %) в клинические испытания необходимо включать не менее 3000 пациентов, а при частоте 1:10 000 (0,01 %) — 30 000 пациентов. Мощность исследований (т. е. количество пациентов, включенных в клинические исследования II–III фазы) большинства противоопухолевых (и не только противоопухолевых) препаратов недостаточна для выявления относительно редких осложнений. Вместе с тем известно, что каждый десятый случай желтухи, вызванный приемом лекарственных средств, заканчивается развитием острой печеночной недостаточности [5], а следовательно, **любой** препарат, в процессе клинического испытания которого наблюдалась даже транзиторная билирубинемия или повышение аминотрансфераз, может привести к развитию у пациента острой печеночной недостаточности, это лишь вопрос увеличения числа пациентов, получающих данное лекарство.

Следующим важным обстоятельством является то, что после успешного завершения клинических испытаний эффективный лекарственный препарат начинает использоваться в клинической практике. При этом группа пациентов, получающих новое лекарственное средство, значительно расширяется; отбор пациентов (например, по критериям сопутствующей патологии) и контроль их состояния в процессе лечения становятся менее жесткими, чем при клинических испытаниях; становится более вариабельным режим дозирования лекарства; увеличивается продолжительность лечения (и, как следствие, экспозиция лекарства); исчезает жесткий контроль одновременного приема других препаратов (что может существенно изменить метаболизм лекарства) и т. д., и т. п.

Условия реального клинического применения способствуют увеличению частоты лекарственной гепатотоксичности. Насколько? Во многих странах органы, ведающие регистрацией лекарственных препаратов, принимают отчеты врачей о развитии побочных реакций и лекарственной токсичности. Однако специально проведенные исследования эффективности и полноты получаемой таким образом информации показали, что в США, например, сообщается не более чем об 1 из 10 случаев тяжелых гепатотоксических реакций, возникающих при использовании лекарственных препаратов [6], а во Франции — примерно об 1 из 20 случаев [7]. Таким образом, из-за отсутствия эффективного механизма учета побочного действия лекарственных средств реальная частота лекарственной печеночной токсичности остается неизвестной. А значит, и указание в инструкции к лекар-

ственному препарату на редкость (или даже «чрезвычайную редкость») развития тяжелой гепатотоксичности должно не столько успокаивать, сколько настораживать врача.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Печень — центральный орган поддержания метаболического гомеостаза. Наряду с участием в промежуточном обмене аминокислот, углеводов, жиров и холестерина, метаболизме билирубина и желчных кислот, синтезе и распаде белков и гликопротеидов, печень является важнейшим органом, регулирующим метаболизм подавляющего большинства лекарственных веществ. Благодаря значительному функциональному резерву даже уменьшение массы действующих гепатоцитов на 40–50 % может не проявляться сколько-нибудь заметным изменением биохимических печеночных тестов, являющихся ключевыми в определении острого повреждения печени. Однако нарушение некоторых функций печени, не сопровождающееся изменением структуры печени на клеточном уровне, а следовательно, и стандартно определяемых биохимических показателей и не подпадающее под определение гепатотоксичности, может приводить к существенным и нежелательным изменениям фармакокинетики, иногда и фармакодинамики применяемых лекарств, а также профиля их токсичности. Такое влияние на печень оказывают некоторые лекарственные средства и продукты питания. Нарушение нормального метаболизма лекарственных веществ в печени чаще всего бывает связано с индукцией, ингибированием или недостаточностью конкретных ферментных систем, ответственных за превращение того или иного препарата. При таком варианте нарушения метаболизма конкретного ксенобиотика предсказательная ценность биохимических печеночных тестов (к которым традиционно относят уровень билирубина, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)) не очень высока.

В печени биотрансформация лекарственных препаратов протекает, как правило, в две фазы. Первая фаза метаболизма ксенобиотиков включает реакции гидролиза, восстановления и окисления субстрата, которые увеличивают гидрофильность исходного соединения. Среди ферментов I-й фазы биотрансформации ведущее место занимает система цитохрома P450 (CYP), проявляющая каталитическую активность в отношении огромного числа ксенобиотиков; значительно меньшую роль играют микросомные каталазы. Наибольшее количество цитохрома P450 локализуется в микросомах эндоплазматического ретикула гепатоцитов. Цитохром P450 появился в процессе эволюции у примитивных организмов, использующих кислород в клеточном дыхании. Первоначально роль P450 заключалась в конверсии инертных углеводов окружающей среды до продуктов, используемых с энергетической и пластической целью, а также в элиминации гидроперекисей. В результате процессов дупликации, конверсии, мутации генов образовалось множество изоформ цитохрома P450, осуществляющих окислительный, восстановительный метаболизм стероидов, жирных кислот, ретиноидов, желчных кислот, биогенных аминов, лейкотриенов и многих экзогенных соединений. Цитохромы P450 млекопитающих представляют собой структурно и функционально различные изоферменты. Они кодируются суперсемейством генов.

Четверть века назад была разработана применяемая в настоящее время классификация CYP, основанная на дивергентной эволюции и гомологии нуклеотид-аминокислотных последовательностей генов, кодирующих соответствующие

ферменты. Суперсемейство было разделено на семейства, подсемейства и индивидуальные гены. Цитохромы P450, имеющие более 40 % гомологии аминокислотных последовательностей, объединяют в одно семейство, а имеющие более 60 % гомологии — в одно подсемейство. У млекопитающих описано 12 семейств генов P450, в т. ч. 3 семейства — у высших приматов. Классификация вовсе не учитывает каталитическую активность цитохромов, и субстратная специфичность членов различных подсемейств нередко перекрывается. Цитохромы P450 подразделяют на конститутивные и индуцибельные. Конститутивные изоформы P450 постоянно продуцируются клеткой, независимо от внешних условий. Экспрессия индуцибельных ферментов контролируется химическими соединениями (специфическая индукция ферментов).

Метаболизм лекарств у человека осуществляют преимущественно CYP семейства 1, 2 и 3, причем более 50 % всех применяемых в настоящее время препаратов метаболизируются цитохромом P4503A4. Промежуточные метаболиты некоторых лекарственных препаратов (например, актуальных в онкогематологии метотрексата, 6-меркаптопурина или применяемого в сопроводительной терапии парацетамола), образующиеся в реакциях биотрансформации 1-й фазы, гепатотоксичны. В случае индукции соответствующего цитохрома P450 (например, CYP2E1 для парацетамола) применение таких лекарств может сопровождаться увеличением частоты и выраженности лекарственной токсичности. В многочисленных исследованиях последних 20 лет установлен значительный генетический полиморфизм CYP, который приводит к индивидуальной вариативности активности некоторых изоформ цитохрома P450 и, как следствие, клинически непредсказуемым изменениям действия применяемых лекарственных средств. Так, например, с генетическим полиморфизмом и низкой активностью цитохрома P450 2C19 связаны случаи серьезных геморрагических осложнений при назначении даже небольших доз варфарина.

В реакциях 2-й фазы биотрансформации в цитозоле и митохондриях гепатоцитов при участии специфических трансфераз происходит конъюгация ксенобиотиков и их метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкуронидом с формированием нетоксичных гидрофильных соединений, которые затем выводятся из печени в кровь или желчь. Лекарственные средства, метаболизирующиеся в печени, обычно последовательно проходят 1-ю и 2-ю фазы биотрансформации, но в отдельных случаях (в т. ч. при тяжелом исходном поражении печени) сразу подвергаются конъюгации (т. е. вступают в реакции 2-й фазы).

ВЫЯВЛЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Применяемые в настоящее время в клинической онкологии критерии поражения печени приведены в соответствие с критериями ВОЗ и подразумевают определение ряда биохимических показателей и оценку неврологического статуса (табл. 1). Значимость выявления изменений отдельных показателей для оценки поражения именно печени неодинакова, что связано как с возможной «внепеченочной» причиной изменения соответствующего теста (табл. 2 и 3), так и с особенностями динамики отдельных показателей, характерными для поражения печени различной этиологии. В последнем случае, например, максимальный уровень подъема аминотрансфераз может быть не замечен из-за нерегулярности их определения. К тому же даже очень выраженные кратковременные изменения отдельных тестов сами по себе могут не иметь существенных последствий для пациента: прогноз определяется скорее этиологией поражения, своевременностью применения адекватных лечебных мероприятий и функциональным резервом печени.

Структурное повреждение гепатоцитов неизбежно приводит к транслокации внутриклеточных ферментов и увеличению в крови активности АСТ и АЛТ. В гепатоцитах АЛТ локализована исключительно в цитоплазме, тогда как АСТ присутствует преимущественно (около 80 % общей активности) в митохондриях. В клетках аминотрансферазы обеспечивают замену α -аминогруппы аспартата и аланина кетогруппой (с образованием соответственно оксалаата и пирувата) и дальнейшее включение их в цикл лимонной кислоты. Кроме гепатоцитов значительные количества АСТ находятся в кардиомиоцитах, скелетной мускулатуре, эритроцитах, тканях головного мозга и почек, тогда как АЛТ кроме печени обнаруживается в небольших количествах только в поперечнополосатой мускулатуре и почках. Поэтому увеличение уровня АЛТ в крови более специфично для поражения гепатоцитов. Однако, поскольку кофактором реакций переаминирования выступает пиридоксин, а при его дефиците активность АЛТ снижается в большей степени, чем активность АСТ, у пациентов с сопутствующим авитаминозом B₆ (что может быть связано с кахексией или хроническим алкоголизмом) при гепатоцеллюлярном поражении отмечается преимущественный подъем АСТ [8]. Кроме того, митохондрий больше и концентрация АСТ относительно выше в гепатоцитах 3-й зоны печеночного ацинуса, поэтому повреждение клеток этой зоны (характерное для ишемического повреждения печени или действия токсичных метаболитов ксенобиотиков, образовавшихся в реакциях биотрансформации 1-й фазы) также приводит к преимущественному росту АСТ.

Критерии диагностики повреждения печени лекарственной этиологии

Согласно определению, предложенному в 1989 г. Советом международных медицинских научных организаций (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) и опубликованному в 1990 г. (цит. по [10]), термин «повреждение печени» должен использоваться в случаях двукратного превышения ВГН АЛТ или прямого (конъюгированного) билирубина либо сочетанного повышения уровня АСТ, ЩФ и общего билирубина, если величина хотя бы одного из этих трех тестов не менее чем в 2 раза превышает ВГН. Эксперты CIOMS использовали простые, доступные в клинической практике показатели биохимических тестов, рутинно определяемых в большинстве биохимических лабораторий мира. Сами по себе критерии диагностики лекарственного повреждения печени не подразумевают ни морфологического, ни специального инструментального исследования. Повреждение печени может быть отнесено к печеночноклеточному (в отечественной традиции в качестве эквивалентного часто используется термин «печеночный цитоллиз»), если отмечено изолированное повышение АЛТ $> 2 \times$ ВГН либо повышение АЛТ $> 2 \times$ ВГН сочетается с повышением ЩФ, но при этом соотношение АЛТ/ЩФ составляет не менее 5 (при вычислении соотношения АЛТ и ЩФ учитываются не абсолютные значения активности ферментов, а их относительные к ВГН величины). Повреждение печени относят к холестатическому, если отмечается изолированное увеличение ЩФ $> 2 \times$ ВГН либо АЛТ/ЩФ ≤ 2 . Наконец, повреждение печени называют смешанным, если повышена как АЛТ (АЛТ $> 2 \times$ ВГН), так и ЩФ, причем соотношение АЛТ/ЩФ $> 2 < 5$ [10]. Повреждение печени называют острым, если изменения печеночных тестов, соответствующие критериям повреждения печени, проходят менее чем за 3 мес., а хроническим (не путать с хроническим заболеванием печени, диагностика которого требует морфологической верификации) — при более длительных изменениях печеночных тестов. Изолированное повышение активности АСТ,

Таблица 1. Критерии тяжести поражения печени Национального института рака США (NCI)

Показатель	Степень гепатотоксичности				
	0 (отсутствует)	I (легкая)	II (среднетяжелая)	III (тяжелая)	IV (угрожающая жизни)
АСТ	До ВГН	До 2,5 × ВГН	2,5–5 × ВГН	5–20 × ВГН	> 20 × ВГН
АЛТ	До ВГН	До 2,5 × ВГН	2,5–5 × ВГН	5–20 × ВГН	> 20 × ВГН
ЩФ	До ВГН	До 2,5 × ВГН	2,5–5 × ВГН	5–20 × ВГН	> 20 × ВГН
Билирубин	До ВГН	До 1,5 × ВГН	1,5–3 × ВГН	3–10 × ВГН	> 10 × ВГН
ГГТ	До ВГН	До 2,5 × ВГН	2,5–5 × ВГН	5–20 × ВГН	> 20 × ВГН
Увеличение печени*	Не увеличена	—	—	Увеличена	—
Альбумин	В пределах нормы	Снижен до 30 г/л	20–30 г/л	< 20 г/л	—
Печеночная энцефалопатия	Нет	—	—	Появление тремора (астериксис)	Выраженная энцефалопатия или печеночная кома

* Размер печени в качестве критерия токсичности используется только при доказанном веноокклюзионном поражении печени.

Таблица 2. Характеристика некоторых биохимических тестов, используемых для выявления поражения печени

Маркер	Диагностическое значение маркеров	Присутствие в других органах и тканях	Выполняемая функция
АСТ	Целостность гепатоцитов	Сердце, мышцы, почки, мозг	Катаболизм аминокислот, обеспечивают включение их в цикл трикарбоновых кислот
АЛТ		Незначительные количества	
ЩФ	Холестаз	Кости, кишечник, плацента	Конечный продукт метаболизма гема
Билирубин		Прямой билирубин синтезируется в печени	
Альбумин	Синтетическая функция	Синтезируется только в печени	Транспортная, поддержание коллоидно-осмотического давления плазмы
Протромбиновое время		В печени синтезируется несколько факторов свертывания крови	

Таблица 3. Некоторые возможные причины изменения биохимических печеночных тестов (по [9], с дополнениями)

Изменение биохимического параметра крови	Возможная причина
Увеличение активности ЩФ	Заболевание или повреждение костей
	Гиперпаратиреоз
	Беременность (III триместр)
	Цирроз печени (особенно характерно для первичного билиарного цирроза)
Увеличение активности ГГТ	Алкоголизм
	Прием некоторых препаратов-индукторов (например, барбитуратов, фенитоина)
	Перегрузка железом
	Ожирение (жировая дистрофия печени)
	Сахарный диабет
	Острый инфаркт миокарда
Одновременное увеличение активности ЩФ и ГГТ	Обструкция желчных путей
	Холецистит
	Лекарственное поражение печени
Увеличение активности АСТ	Повреждение поперечнополосатой мускулатуры
	Гемолиз
	Алкоголизм (при алкогольном гепатите коэффициент де Ритиса, т. е. АСТ/АЛТ обычно превышает 2)
	Любое хроническое заболевание печени
Одновременное увеличение активности АСТ и АЛТ	Любой гепатит (в т. ч. лекарственный)
	Неалкогольный жировой гепатоз
	Ишемическое или гипоксическое повреждение печени
Увеличение концентрации билирубина	Надпеченочная желтуха (неконъюгированный билирубин): гемолиз, наследственный дефицит глюкуроилтрансферазы (синдромы Жильбера, Криглера—Найяра)
	Собственно печеночная желтуха (конъюгированный билирубин): внутриспеченочная обструкция желчных путей; лекарственное поражение (например, митомицином, триметопримом)
	Подпеченочная желтуха (конъюгированный билирубин): обструкция желчных путей
Уменьшение концентрации альбумина	Уменьшение синтеза: недостаточное питание; любые болезни печени (более характерно для хронических заболеваний); синдром хронического воспаления
	Увеличение потерь: нефротический синдром; ожоги; энтеропатия; кровотечение
	Перераспределение (из сосудистого русла): асцит; полисерозит; переливание коллоидных плазмозаменителей; острые воспалительные заболевания (так называемый негативный белок острой фазы)
	Дефицит витамина К
Увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения	Прием варфарина
	Коагулопатия (в т. ч. диссеминированное внутрисосудистое свертывание)
	Любое заболевание печени

ЩФ или уровня общего билирубина даже более чем вдвое от ВГН либо сочетанное повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ или уровня общего билирубина, при котором уровень $АЛТ \leq 2 \times ВГН$, определяют термином «изменение уровня печеночных тестов».

Эксперты CIOMS посчитали необходимым особо подчеркнуть важность точного определения терминов и соответствие терминологии фактически происходящим изменениям. Неточность, некорректность в определении наличия или отсутствия лекарственной реакции, степени ее серьезности (причем как в сторону преуменьшения, так и в сторону преувеличения ее выраженности и последствий) могут привести врача к необоснованным действиям (например, отказ от эффективного и фактически не вызывающего повреждения печени лекарственного средства либо, напротив, продолжение применения препарата, вызывающего явную и тяжелую патологическую реакцию), ухудшающим положение пациента. Интересно, что за 20 лет, прошедшие со времени появления критериев CIOMS, ни использованные экспертами определения терминов, ни сами критерии в целом не пересматривались, а значимость их и точность прошли проверку и временем, и большим количеством проведенных за это время исследований.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При появлении биохимических критериев повреждения печени следует выполнить ряд дополнительных исследований, которые позволят установить (или отвергнуть) нелекарственный генез поражения печени. Для онкогематологических пациентов актуальными могут быть определение IgM анти-НВс (острый гепатит В), IgM анти-НАV (острый гепатит А), антитела к HCV, тесты на цитомегаловирусную инфекцию или вирус Эпштейна—Барр. Необходимо УЗИ печени и желчных путей. Следует внимательно отнестись и к возможному злоупотреблению пациентом алкоголем (для диагностики алкогольного характера повреждения печени полезным может быть определение коэффициента де Ритиса; см. табл. 3), и к применению нетрадиционных «лекарственных препаратов». К выраженному повреждению гепатоцитов, сопровождающемуся чрезвычайно высокой активностью аминотрансфераз крови, может приводить и перенесенный в недавнем прошлом гемодинамический шок.

Гепатоцеллюлярный (печеночноклеточный, цитолитический) вариант лекарственного повреждения печени (по [10])

Гепатоцеллюлярный вариант лекарственного повреждения печени проявляется, как правило, в течение первых 3 мес. от начала применения лекарственного средства; появление признаков повреждения печени более чем через 2 нед. после прекращения приема лекарства нехарактерно. Если препарат, ранее вызвавший острое повреждение печени, по какой-то причине назначен повторно, развитие острого повреждения печени следует ожидать в течение первых 2 нед. от начала его применения.

Лекарственное средство можно считать причиной острого печеночноклеточного варианта повреждения печени, если уже через 8 дней после его отмены отмечается уменьшение активности АЛТ более чем на 50 % от разности максимально зафиксированного уровня АЛТ и $1 \times ВГН$ и в течение по крайней мере последующего месяца уровень АЛТ не повышается. Довольно высока вероятность лекарственной этиологии повреждения печени и в случае, если такое снижение активности АЛТ происходит в течение хотя бы месяца после его отмены. Иная динамика АЛТ после отмены лекарственного средства свидетельствует против его роли в этиологии повреждения

печени. Как это ни парадоксально на первый взгляд, но в случае продолжения использования препарата никакая динамика АЛТ не может быть основанием для выводов о наличии или отсутствии связи медикамента и лекарственного повреждения печени. В некоторых клинических ситуациях пациенту, получавшему несколько различных препаратов, отмененных в связи с эпизодом острого повреждения печени, необходимо повторное назначение некоторых из этих лекарств. Если при повторном назначении какого-либо лекарственного средства наблюдается более чем двукратное увеличение АЛТ (при этом $АЛТ > 1 \times ВГН$, но может и не превышать $2 \times ВГН$), именно этот медикамент с высокой степенью вероятности и был причиной острого повреждения печени.

Холестатический и смешанный варианты лекарственного повреждения печени (по [10])

Холестатический и смешанный варианты лекарственного повреждения печени возникают, как правило, в срок от 5 до 90 дней после начала регулярного или периодического применения лекарственного средства; возможно (хоть и менее вероятно) развитие такого повреждения печени как с первых суток назначения, так и в течение 1 мес. после полной отмены препарата.

Лекарственное средство можно считать причиной холестатического или смешанного варианта повреждения печени, если в течение 6 мес. после его отмены отмечается уменьшение активности ЩФ или уровня общего билирубина более чем на 50 % от разности максимально зафиксированного уровня ЩФ/общего билирубина и $1 \times ВГН$. Лекарственный препарат, вероятно, был причиной повреждения печени, если в течение 6 мес. после его отмены уровень ЩФ или общего билирубина снизился менее чем на 50 % от разности максимально зафиксированного уровня ЩФ/общего билирубина и $1 \times ВГН$. При иной динамике ЩФ и билирубина после отмены лекарственного препарата причинная связь применения лекарства и повреждения печени сомнительна.

При повторном применении лекарственного средства (после перенесенного повреждения печени лекарственного генеза) двукратное повышение ЩФ с высокой вероятностью указывает на то, что именно этот препарат был причиной повреждения печени.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И МОРФОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ

Подробное изложение современных представлений о патофизиологии лекарственных поражений печени дано в работах W. Lee [2, 11] и N. Kaplowitz [12]. Эти представления основаны на соотношении результатов морфологических, биохимических и экспериментальных исследований, позволивших с высокой степенью вероятности определить молекулярные изменения, характерные для различных типов гепатотоксических реакций. Морфологическое многообразие поражений печени реализуется вследствие шести возможных молекулярных механизмов и их сочетаний.

1. Нарушение клеточного кальциевого гомеостаза, увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , приводящее к разрыву клеточной стенки и лизису клетки.
2. Повреждение внутрипеченочных желчных протоков.
3. Образование токсичных метаболитов в реакциях I-й фазы (опосредовано цитохромами P450).
4. Индукция аутоиммунного повреждения с развитием различных форм воспалительных реакций (эозинофильная инфильтрация, формирование гранулем и т. д.).
5. Индукция апоптоза.
6. Повреждение митохондрий.

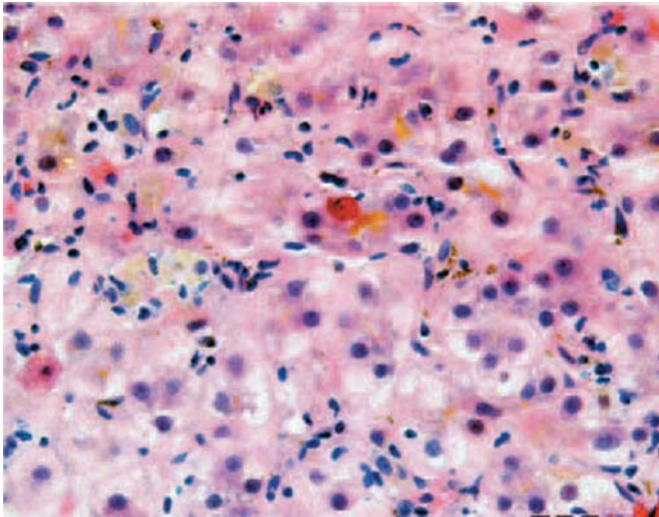


Рис. 1. Острый лекарственный гепатит с выраженной воспалительной инфильтрацией и некрозом отдельных гепатоцитов (в центре), характерный для прямого токсического действия высоких доз парацетамола, 6-меркаптопурина, метотрексата. Окраска гематоксилином и эозином. При лабораторном исследовании типично значительное повышение активности aminотрансфераз

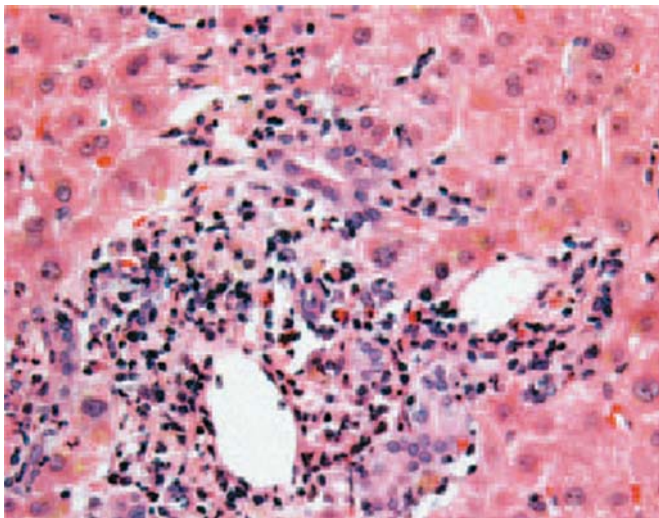


Рис. 2. Эозинофильный инфильтрат в области печеночной триады при аллергическом гепатите. Окраска гематоксилином и эозином. При лабораторном исследовании обычно выявляется значительное повышение активности aminотрансфераз и умеренно выраженный холестаз

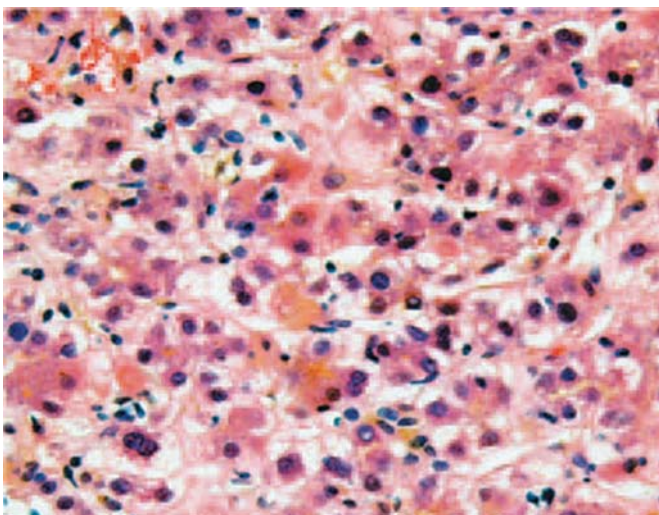


Рис. 3. Внутрипеченочный холестаз. Окраска гематоксилином и эозином. При лабораторном исследовании характерно довольно стойкое, умеренно или значительно выраженное повышение активности ЩФ, ГГТ и уровня прямого билирубина

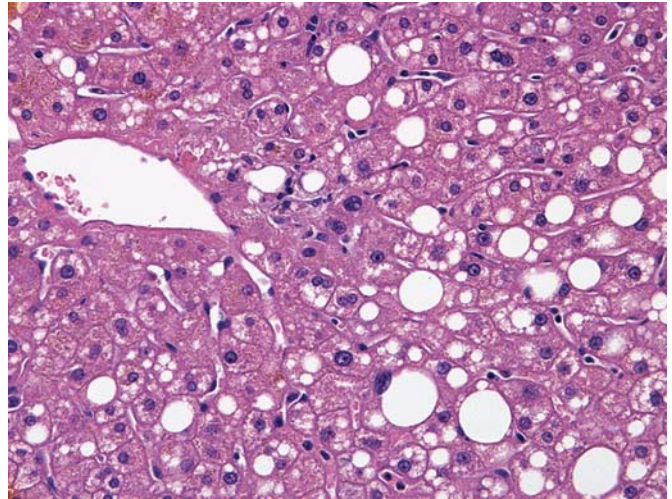


Рис. 4. Неалкогольный жировой гепатоз (макро- и микровезикулы). Окраска гематоксилином и эозином. При лабораторном исследовании типично умеренное (до $10 \times \text{ВГН}$) повышение активности aminотрансфераз

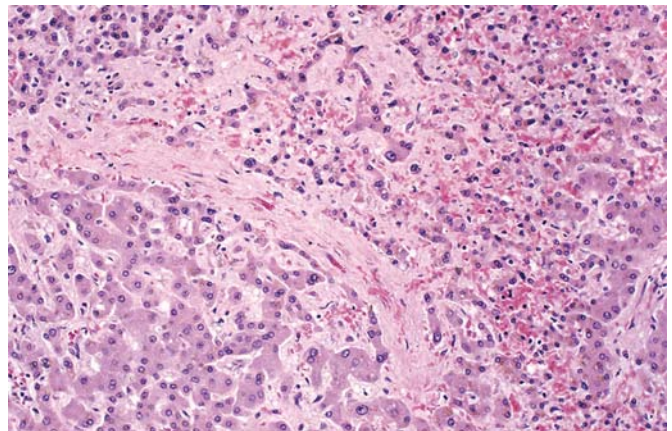


Рис. 5. Веноокклюзионное поражение печени после высокодозной химиотерапии. Атрофия паренхимы. В центре — фиброзированная и облитерированная венола. Окраска гематоксилином и эозином

Из 12 различных морфологических типов лекарственного повреждения печени, описываемых W. Lee, для клинической практики онкогематолога наиболее существенными могут быть прямая (или непосредственная) гепатотоксичность высоких доз парацетамола, 6-меркаптопурина или метотрексата (рис. 1) и несколько вариантов реакций идиосинкразии, которые возможны (хотя бы в качестве редкого или крайне редкого события, т. е. с частотой $1:1000-1:10\,000$) при использовании практически любого лекарственного средства. Это, например, аллергический гепатит, возникновение которого чаще бывает связано с применением β -лактамов, амоксицилина/клавуланата, аллопуринола, иринотекана (рис. 2); внутрипеченочный холестаз (триметоприм/сульфаметоксазол, эритромицин, каптоприл) (рис. 3); фиброз печени (метотрексат); жировой гепатоз (глюкокортикостероиды, амиодарон, метотрексат) (рис. 4); веноокклюзионный синдром (высокодозная химиотерапия циклофосфаном, BCNU) (рис. 5).

Один и тот же препарат у разных пациентов или при сопутствующем воздействии различных дополнительных факторов может вызывать повреждение печени вследствие преимущественной реализации различных механизмов поражения; один и тот же препарат может вызывать и различные типы, и различные клинико-морфологические варианты лекарственного поражения печени.

Ряд факторов не только увеличивает риск лекарственного повреждения печени при проведении противоопухолевой

терапии, но и способствует преимущественной реализации того или иного механизма молекулярного повреждения клеток печени [13–18].

1. Исходное состояние печени, связанное с сопутствующим заболеванием печени:
 - степень (исходной) печеночноклеточной недостаточности;
 - снижение печеночного кровотока (регистрируемое при фиброзе печени любой этиологии);
 - снижение синтеза альбумина (гипоальбуминемия приводит к заметному увеличению свободной фракции многих лекарственных средств и, как следствие, увеличению их токсичности).
2. Возраст и пол:
 - в пожилом возрасте снижается клиренс лекарственных средств, подвергающихся биотрансформации в 1-й фазе (что связано как с фиброзом печени, так и со снижением активности P450);
 - у женщин лекарственная гепатотоксичность регистрируется значимо чаще (причины неизвестны).
3. Генетический полиморфизм ферментативной активности:
 - ферментов 1-й фазы биотрансформации (что показано, в частности, для CYP1A2, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1);
 - ферментов 2-й фазы биотрансформации (что приводит, например, к дефициту глутатионсинтетазы, глутатион-S-трансферазы или нарушению сульфатации, а следовательно, уменьшению скорости инактивации токсичных ксенобиотиков или их метаболитов).

Нарушения процессов биотрансформации лекарств, связанные с общим состоянием пациента (в частности, с синдромами хронического или острого воспаления), питанием статусом (кахексия, ожирение), диетой (индукцию цитохромов P450 вызывают, например, алкоголь или травяные чаи со зверобоем; напротив, ингибирует несколько подсемейств этих ферментов грейпфрутовый сок), курением (индукция аминотрансфераз), лекарственной терапией сопутствующих заболеваний.

Читатель, заинтересованный в более подробной информации о развитии повреждения печени вследствие применения конкретных противоопухолевых препаратов и их комбинаций, может обратиться к работам [19, 20], представленным в свободном доступе на сайтах журналов «Oncologist» и «Lancet Oncology».

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Во всех случаях острых лекарственных поражений печени наиболее эффективным лечебным мероприятием является отмена препарата, вызвавшего повреждение печени. В подавляющем большинстве случаев этого достаточно для регресса биохимических и морфологических изменений в течение последующих 2–8 нед. при печеночноклеточном поражении или в срок до 6 мес. при холестатическом варианте лекарственного поражения печени. Несмотря на значительное число исследований, в настоящее время не предложено сколько-нибудь эффективной медикаментозной терапии лекарственных гепатопатий. Единственным исключением является N-ацетилцистеин (Флуимуцил), получивший широкое клиническое применение в качестве специфического антидота гепатотоксического действия парацетамола (Ацетаминофен). N-ацетилцистеин приводит к увеличению запасов глутатиона в печени, что увеличивает скорость реакции 2-й фазы биотрансформации лекарств

в печени и инактивации токсичных ксенобиотиков и метаболитов (образующихся в печени в реакциях 1-й фазы). Некоторое улучшение выживаемости было показано и при раннем начале внутривенного введения N-ацетилцистеина пациентам с острой печеночной недостаточностью неацетаминофеновой этиологии [21].

С симптоматической целью при тяжелом течении лекарственного гепатита возможно применение небольших доз глюкокортикостероидов (в дозах, эквивалентных 30 мг/сут преднизолона). Заслуживает внимания и применение высоких доз глюкокортикостероидов для профилактики рецидива аллергического гепатита при повторном применении иринокана. Гепатопротекторы и антихолестатические препараты, широко пропагандируемые сегодня в средствах массовой информации и применяемые в отечественном практическом здравоохранении, при лекарственной этиологии поражения печени малоэффективны. Однако, основываясь в большей степени на теоретических представлениях и аналогиях с другими (нелекарственными) вариантами заболеваний печени, при холестатических формах лекарственного поражения печени применяют урсодезоксихолевую кислоту (в дозе 10–15 мг/кг/сут в течение 4–6 нед.), а при гепатоцеллюлярном поражении — препараты эссенциальных фосфолипидов (внутривенно в дозе 500–1000 мг/сут в течение 2 нед. с последующим длительным приемом внутрь). При развитии печеночной недостаточности пациент, как правило, нуждается в наблюдении и лечении в условиях отделения интенсивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственное поражение печени — относительно редкое и потенциально фатальное осложнение любой медикаментозной терапии. Одновременное применение нескольких лекарственных средств, что является обычной практикой лечения онкогематологических больных, увеличивает риск развития лекарственного поражения печени. Подавляющее большинство случаев лекарственного поражения печени, развивающихся в условиях стационарного лечения (что исключает прием заведомо токсичных доз препаратов), относится к реакциям идиосинкразии и на сегодняшний день непредсказуемо. В отличие от многих других вариантов заболевания печени, не существует единственного и универсального теста, который позволял бы сделать однозначное заключение о лекарственной этиологии поражения печени у конкретного пациента. Выявление внезапного и значимого отклонения печеночных функциональных тестов требует исключения других причин поражения печени. Однако даже подозрение о лекарственном генезе гепатопатии, еще до подтверждения истинной этиологии поражения печени, требует скорейшей отмены всех препаратов, не являющихся жизненно необходимыми. Благодаря значительному функциональному резерву и регенеративному потенциалу своевременная отмена лекарственного средства, ставшего причиной повреждения печени, приводит к ее самоизлечению в подавляющем большинстве случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lewis J.H. Drug-induced liver disease. Med. Clin. North Am. 2000; 84: 1275–311.
2. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 474–85.
3. Brind A.M. Drugs that damage the liver. Medicine 2002; 30(11): 21–3.
4. Flynn T.J., Wiesenfeld P.W., Sahu S.C. et al. Multi-endpoint Profiling of Suspect Hepatotoxicants in Cultured Hepatocytes. From the 2003 FDA Science Forum <http://www.accessdata.fda.gov/ScienceForums/forum03/B-03.htm>
5. Zimmerman H.J. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York: Appleton-Century-Crofts, 1978.

6. Lasser K.E., Allen P.D., Woolhandler S.J. et al. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215–20.
7. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451–5.
8. Dufour D.R., Lott J.A., Nolte F.S. et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin. Chem.* 2000; 46(12): 2027–49.
9. Field K.M., Dow C., Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 1092–101.
10. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-Related Hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 731–9.
11. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J. Hepatol.* 1990; 11: 272–6.
12. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1118–27.
13. Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin. Liver Dis.* 2002; 22: 137–44.
14. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство. Пер. с англ. З.Г. Апросина, Н.А. Мухин (ред.). М: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
15. Petrovic V., Teng S., Piquette-Miller M. Regulation of drug transporters during infection and inflammation. *Mol. Interv.* 2007; 7: 99–111.
16. Markowitz J.S., Donovan J.L., DeVane C.L. et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P4503A4 enzyme. *JAMA* 2003; 290: 1500–4.
17. DeJong F.A., van der Bol J.M., Mathijssen R.H. et al. Cigarette smoking during irinotecan therapy: effects on pharmacokinetics and neutropenia. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007; 25(Suppl.): abstract 2506.
18. Hamilton M., Wolf J.L., Rusk J. et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 2166–71.
19. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E. et al. Potential Role of Pharmacogenomics in Reducing Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *JAMA* 2001; 286(18): 2270–9.
20. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of Chemotherapy. *Oncologist* 2001; 6: 162–76.
21. Field K.M., Michael M. Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 1181–90.
22. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L. et al. Intravenous N-Acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137(3): 856–64.



Дефицит меди как гематологическая проблема

Л. Б. Филатов

Copper deficiency as haemathological problem

L. B. Filatov

SUMMARY

Copper deficiency is a rare cause of cytopenia. Copper deficiency is most often associated with anemia and neutropenia, while thrombocytopenia is less common. Bone marrow examination reveals myelodysplastic changes (ringed sideroblasts, cytoplasmic vacuolization of erythroid and myeloid precursors, prominent hemosiderin in plasma cells). Most patients suffer from nervous system involvement — myeloneuropathy which resembles subacute combined degeneration in vitamin B12 deficiency. Main causes of copper deficiency in adults are: long-term parenteral nutrition/tube-feeding containing very low amount of copper; copper malabsorption (after gastrointestinal surgery, in intestinal diseases, excessive zinc supplementation). In order to detect copper deficiency, serum copper and/or ceruloplasmin level should be measured, whenever we see unclear cytopenia (especially combined with unexplained neurological signs, and also in patients after gastric and bowels resection, bariatric surgery); myelodysplastic bone marrow changes with normal karyotype analysis. Copper deficiency is diagnosed on the basis of low copper and/or ceruloplasmin concentration in serum. Copper administration guarantees a prompt and complete hematological response. As for neurological signs, they are not always completely reversible, which proves the importance of well-timed diagnostics.

Keywords

copper deficiency, copper deficiency anemia, anemia, neutropenia, myelodysplastic syndrome, sideroblastic anemia.

Consultative-Diagnostic Centre of Yekaterinburg

Контакты: leonid.b.filatov@gmail.com

Принято в печать: 26 февраля 2010 г.

РЕФЕРАТ

Дефицит меди — редкая причина цитопении. Для дефицита меди наиболее характерна анемия в сочетании с нейтропенией, реже развивается тромбоцитопения. При исследовании костного мозга обнаруживаются миелодиспластические изменения (кольцевые сидеробласты, цитоплазматическая вакуолизация эритроидных и миелоидных предшественников, отложение железа в плазматических клетках). У большинства больных возникает поражение нервной системы — миелонейропатия, напоминающая подострую комбинированную дегенерацию при дефиците витамина B₁₂. Основные причины дефицита меди у взрослых: длительное парентеральное/зондовое энтеральное питание без достаточного количества меди, нарушение всасывания меди (после операций на ЖКТ, при заболеваниях кишечника, при избыточном поступлении цинка в организм). Для выявления дефицита меди необходим скрининг содержания меди и/или церулоплазмينا в сыворотке крови при наличии неясной цитопении (особенно в сочетании с необъяснимыми неврологическими симптомами, а также у больных после резекции желудка, тонкого кишечника, бариатрических операций), миелодиспластических изменений в костном мозге без цитогенетических нарушений. Диагноз дефицита меди устанавливают на основании снижения концентрации меди и/или церулоплазмينا в сыворотке крови. Лечение препаратами меди обеспечивает быстрый и полный гематологический ответ. Неврологические нарушения не всегда поддаются полному регрессу, что обуславливает важность своевременной диагностики дефицита меди.

Ключевые слова

дефицит меди, медь-дефицитная анемия, анемия, нейтропения, миелодиспластический синдром, сидеробластная анемия.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в мировой литературе большое внимание уделяется цитопениям, связанным с дефицитом меди, несмотря на то что это редкая патология [1–5]. Особенно активно стали обсуждаться вопросы этиологии, клиники и лечения дефицита меди после публикации работы, посвященной возможности дефицита меди имитировать миелодиспластический синдром [6].

Метаболизм меди

Общее содержание меди в организме человека с массой тела 70 кг равно 110 мг [7]. Головной мозг и печень, составляющие только 5 % массы тела человека, содержат 25 % меди. Основное место абсорбции меди — двенадцатиперстная кишка, меньшая ее часть всасывается в желудке и тонком кишечнике. Механизм всасывания меди еще не вполне изучен. При низком содержании меди в пище ее всасывание осуществляется активно, при высоком — она

всасывается посредством пассивной диффузии. Поступлению меди в энтероцит содействует транспортер меди и транспортер двухвалентных металлов. В энтероците медь хранится в связанной с металлотионеином форме [7, 8].

Медь переносится из слизистой оболочки кишечника в порталный кровоток, в основном в связанном с альбумином состоянии. В гепатоцитах медь связывается с церулоплазмином, поступающим в кровь и содержащим 95 % общего количества меди сыворотки крови [9]. Роль церулоплазмينا в транспорте меди не очень значительна в отличие от альбумина и транскупреина. Избыток меди выводится с желчью, лишь около 15 % меди реабсорбируются в кишечнике [7].

Значение меди

Медь играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах в организме благодаря своей способности менять валентность, а следовательно, быть донатором и акцептором электронов [10].

Медь необходима для всасывания и утилизации железа [8]. Гепестин, содержащий медь белок (близок по структуре к церулоплазмину), экспрессируется на базолатеральной мембране энтероцитов. Он окисляет двухвалентное железо в трехвалентное, которое способно связываться с трансферрином. Другой белок, содержащий медь, — церулоплазмин, циркулирует в плазме, требуется для мобилизации железа из ретикулоэндотелиальных клеток; так же как и гепестин, он переводит железо в трехвалентную форму, которая связывается с трансферрином [7, 8].

Кроме того, медь имеет большое значение в нескольких процессах: для антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, церулоплазмина, металлотионеина); образования соединительной ткани (лизилоксидазы); транспорта электронов (цитохром С-оксидаза); свертывания крови (V и VIII факторы свертывания); дезаминации первичных аминов (аминоксидаза); образования меланина (тирозидаза); метаболизма катехоламинов (дофамин β-монооксигеназа); окисления фенилаланина в тирозин (фенилаланингидрогеназа); детоксикации металлов (глутатион) и т. д. [10].

ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА МЕДИ

Дефицит меди может быть врожденный (синдром Менкеса, так называемая болезнь курчавых волос — заболевание, связанное с мутацией гена *ATP7A*, ответственного за выработку аденозинтрифосфатазы, участвующей в транспорте меди из энтероцита в кровь [11]) и приобретенный, причины которого приведены в табл. 1.

I. Длительное парентеральное [12–15] или зондовое энтеральное питание без достаточного количества меди [16, 17] приводят к дефициту меди. Требуемое количество меди для взрослого пациента при общем парентеральном питании составляет 0,3 мг/сут [15].

Таблица 1. Основные причины приобретенного дефицита меди

Длительное парентеральное/зондовое энтеральное питание без достаточного количества меди
Избыточное поступление цинка в организм в результате: • применения препаратов цинка для профилактики и лечения синусита, акне, диареи, энтеропатического акродерматита, алопеции, серповидноклеточной анемии, ухудшения памяти, пролежней и др. • использования цинксодержащих кремов для фиксации зубных протезов • извращения вкуса (пристрастие к металлическим предметам) — заглатывание предметов из цинка Нарушение всасывания меди вследствие: • операций на ЖКТ: резекция желудка/кишечника, бариатрические операции • хронического заболевания кишечника: целиакия, амилоидоз кишечника Неясная этиология

II. Избыточное поступление цинка в организм — одна из причин дефицита меди.

1. Дефицит меди развивается при избыточном потреблении препаратов цинка, индуцирующем повышенную продукцию металлотионеина в энтероцитах для связывания избытка цинка. Но медь легче цинка связывается с металлотионеином, в результате нарушается ее проникновение в кровь, связанная же медь теряется при слущивании эпителия [7]. Рекомендация доза пищевого цинка для взрослых составляет 8–11 мг в день [18]. По оценке исследователей из США, в 1989 г. 16 % граждан США принимали препараты цинка (цит. по [18]). В литературе опубликованы данные о развитии дефицита меди в результате применения препаратов цинка для профилактики и лечения синусита, акне, диареи, энтеропатического акродерматита, алопеции, серповидноклеточной анемии, ухудшения памяти, пролежней и др. [1, 2, 19–23]. С лечебной целью назначается 50–150 мг элементарного цинка в день [2]. Описаны больные, самостоятельно принимавшие препараты цинка либо в больших дозах (200–2000 мг/сут) [18, 20–22], либо длительно [1, 2, 19], что обусловило развитие дефицита меди.
2. Дефицит меди может быть вызван использованием цинксодержащих фиксаторов зубных протезов — адгезивных кремов (Fixodent, Poli-Gripp) [11, 24–26].
3. Существуют описания случаев возникновения дефицита меди у пациентов с извращением вкуса (пристрастие к металлическим предметам), заглатывающих предметы из цинка (например, в большом количестве монеты, содержащие цинк) [19, 27, 28].

III. Дефицит меди может быть обусловлен нарушением всасывания меди.

1. Нарушение всасывания меди может быть следствием операции на ЖКТ: резекция желудка [6, 13, 29, 30], кишечника [3, 13], бариатрические операции с выключением большей части желудка, двенадцатиперстной кишки и 100–200 см тонкого кишечника при лечении ожирения [3, 31–33]. Продолжительность периода от момента хирургического вмешательства до появления признаков дефицита меди в среднем составляет 12 лет (после бариатрических операций — 10 лет, после резекции желудка — 23 года) [13]. По данным С. I. Prodan и соавт. (2009), у пациентов через 20 лет после резекции желудка концентрация меди и церулоплазмينا в сыворотке крови была существенно ниже, чем в контрольной группе, и у 15 % больных развился дефицит меди с клиническими проявлениями [34].
2. Всасывание меди нарушается при хронических заболеваниях кишечника (целиакия [13, 35], амилоидоз кишечника [36]).

IV. Этиология неизвестна [4, 37] у 30 % больных [13].

Анемия, связанная с дефицитом меди, была обнаружена у 20 % больных с установленным ранее диагнозом V_{12} -дефицитной анемии и получавших соответствующее лечение [38]. Дефицит меди может сочетаться с дефицитом витамина V_{12} [39]. Вероятно, это обусловлено наличием общих причин.

СИМПТОМЫ ДЕФИЦИТА МЕДИ

В исследовании, проведенном в 1976–1980 гг. в популяции здорового населения США (11 240 человек в возрасте от 15

до 74 лет), дефицит меди (< 700 мкг/л) выявлен у 0,55 %. Низкая концентрация меди в сыворотке крови ассоциировалась с анемией неясного генеза [40]. Частота возникновения дефицита меди у мужчин и у женщин одинакова. Данная патология зафиксирована у взрослых больных в возрасте от 19 до 83 лет (медиана возраста 57,5 года) [13].

Активно диагностировать дефицит меди стали в последнее десятилетие. Примером значительного увеличения количества больных с этой патологией может служить опыт клиники Мейо (Рочестер, США). В этой клинике с 1970 по 2005 г. дефицит меди с гематологическими проявлениями был зафиксирован у 40 пациентов. При этом за период с 2000 по 2005 г. диагноз был установлен у 36 (90 %) человек [13]. В 2003 г. в одной из клиник Северной Каролины (США) в практику был введен скрининг с целью выявить больных с дефицитом меди, за 23 мес. было установлено 8 человек с данной патологией [32].

Дефицит меди у взрослых характеризуется прежде всего неврологическими и гематологическими нарушениями. Чаще возникает сочетанное поражение нервной системы и крови, реже могут быть изолированные неврологические или гематологические симптомы [41].

Неврологические изменения

Нарушение походки вследствие тяжелой сенсорной атаксии на фоне дисфункции задних столбов спинного мозга отмечается у большинства пациентов с поражением нервной системы при дефиците меди. Наиболее часто поражается шейный отдел спинного мозга. Кроме того, у больных возникают парестезии и слабость конечностей вследствие полинейропатии. У некоторых больных отмечается мягкий спастический компонент, связанный с кортикоспинальными симптомами [39]. Редко встречаются изолированная периферическая нейропатия [5], демиелинизация [21], оптический неврит [6]. Симптоматика развивается подостро [39]. Атаксическая миелопатия при дефиците меди может напоминать подострую комбинированную дегенерацию, отмечаемую при дефиците витамина B_{12} [3, 30, 37, 39, 42].

Гематологические изменения

Изолированными гематологическими изменениями дефицит меди проявляется у 15–59 % больных [13, 33].

Анемия, развивающаяся при данной патологии, чаще легкой и средней тяжести (медиана гемоглобина 106 г/л [13]), не исключается возникновение тяжелой анемии с уровнем гемоглобина 35–50 г/л [5, 18, 36, 42, 43]. Анемия может быть микроцитарной, нормоцитарной и макроцитарной; средний объем эритроцита — 70–117 фл (медиана 99,6 фл) [13]. При медь-дефицитной анемии в периферической крови обнаруживается сниженное или нормальное количество ретикулоцитов [7], могут выявляться ядерные эритроидные клетки [42].

Нейтропения при дефиците меди имеет место у 65–98 % пациентов с гематологическими нарушениями [13, 33]. У 50 % больных из этой группы количество нейтрофилов менее 1×10^9 /л [13]. У некоторых пациентов с нейтропенией наблюдается кандидоз кожи и слизистых оболочек [32, 36].

Тромбоцитопения обнаруживается у 10–15 % больных с гематологическими проявлениями дефицита меди [13, 33], она обычно нетяжелая ($75\text{--}90 \times 10^9$ /л) [5, 43], но в отдельных случаях может быть глубокой, когда количество тромбоцитов снижается до 24×10^9 /л [13]. Геморрагический синдром для этой патологии нехарактерен.

Сочетание анемии с нейтропенией наблюдается у 52,5 % пациентов с дефицитом меди. У $1/3$ больных разви-

вается изолированная анемия, реже — панцитопения и сочетание анемии с тромбоцитопенией. Описаны единичные случаи возникшей при дефиците меди изолированной нейтропении. С момента появления симптомов до диагностики проходит в среднем 1,1 года, однако в отдельных случаях длительность этого периода составляет 23 года [13].

В крови отмечается снижение концентрации меди и церулоплазмينا [13, 44]. В исследовании Th. R. Halldanarson и соавт. (2008) концентрация цинка в сыворотке крови была повышена у 33,3 % пациентов с дефицитом меди, но лишь у 1 из 40 больных повышение цинка было обусловлено его избыточным потреблением. У 22,2 % пациентов концентрация цинка в сыворотке крови была снижена и у 44,5 % — нормальная [13].

Экскреция меди с мочой за сутки снижается более чем у $1/2$ больных (57,9 %) [13].

При исследовании костного мозга пониженная клеточность выявляется у 50 % пациентов с данной патологией. Гранулоцитарная гиперплазия имеет место у всех больных, у большинства пациентов (81,3 %) наблюдается относительная эритроидная гиперплазия. Как правило, определяется вакуолизация пронормобластов и миелоцитов. У многих больных (68,8 %) отмечается увеличение отложений гемосидерина в макрофагах и плазматических клетках, у значительной части больных (31,3–41 %) обнаруживаются кольцевые сидеробласты [13, 33]. Кроме того, бывают мегалобластоидные изменения.

В ряде случаев в костном мозге отмечается увеличение количества гематоцитов [36, 45] — примитивных лимфоидных клеток, морфологически напоминающих лимфобласт, но являющихся нормальными реактивными клетками [46]. Существует описание исследования костного мозга, выявившего 19 % гематоцитов. Полученные данные в сочетании с другими проявлениями дефицита меди дали основание ошибочно предположить наличие у больного рефрактерной анемии с избытком бластов [36].

Гематоциты имеют следующий иммунофенотип: $CD19^+$, $D10^+$, $CD22^+$, $CD34^+$, Tdt^+ , $CD20^-$. Отличить их от лимфобластов можно с помощью трех-, четырехцветной проточной цитометрии [36]. Учитывая, что эти клетки не встречаются при миелодиспластическом синдроме (МДС), некоторые авторы [45] предлагают использовать данный признак в дифференциальной диагностике с МДС.

Современные протоколы диагностики МДС включают исследование концентрации меди в сыворотке крови [47].

Ошибки при трактовке клинических признаков дефицита меди

Больным до установления диагноза дефицита меди, учитывая наличие анемии, нейтропении, эритроидной гиперплазии в костном мозге и кольцевых сидеробластов, цитоплазматической вакуолизации эритроидных предшественников, ошибочно ставят диагнозы лекарственной или алкогольной цитопении, МДС [13]. Им назначают гемотрансфузии [14, 20, 32, 43], эритропоэтин [6, 32, 42], гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [6, 32], химиотерапию [37], а также направляют в специализированные центры для решения вопроса о трансплантации костного мозга [6, 32, 36].

ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА МЕДИ

Диагноз дефицита меди устанавливается на основании выявленного снижения концентрации меди и/или церулоплазмينا в сыворотке крови [8]. По мнению E. Beutler (2007), результаты оценки концентрации меди в сыворотке крови более достоверны, чем данные определения концентрации церуло-

плазмина, являющегося белком острой фазы, концентрация которого повышается при инфекционных и воспалительных процессах [8], что обуславливает неспецифичность этого показателя для дефицита меди. Однако некоторые авторы считают оценку концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови лучшим тестом для диагностики дефицита меди, т. к. во всех случаях дефицита меди он снижен [44].

Дифференциальная диагностика

Концентрация меди и церулоплазмينا в сыворотке крови может быть снижена при болезни Вильсона, ацерулоплазминеми.

Для исключения у пациента болезни Вильсона оценивается количество меди в суточной моче (для болезни Вильсона характерно повышение экскреции меди с мочой), проводится офтальмологическое исследование с помощью щелевой лампы для выявления колец Кайзера—Флейшера на роговице (золотисто-коричневый или зеленоватый лимб вследствие отложения меди в десцеметовой мембране роговицы) [48]. В сложных случаях осуществляется биопсия печени [39].

Ацерулоплазминеми — очень редкое наследственное заболевание, характеризующееся анемией (часто — микроцитарной), низкой концентрацией железа и высокой концентрацией ферритина в сыворотке крови. У пациентов развивается поражение нервной системы (атаксия, деменция), сахарный диабет, гемохроматоз печени. При исследовании крови наблюдается низкая концентрация меди в сыворотке. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечается накопление железа в базальных ганглиях, коре головного мозга, поджелудочной железе, печени. Заболевание диагностируется обычно в возрасте старше 50 лет на основании ацерулоплазминеми, обнаружения гемохроматоза головного мозга, печени, поджелудочной железы посредством МРТ, пункционной биопсии печени, фиксации мутации гена церулоплазмينا [9, 49].

Скрининг

С целью выявить дефицит меди, по мнению ряда авторов, необходимо проводить скрининг в следующих случаях:

- 1) при неясной цитопении (анемия ± нейтропения ± тромбоцитопения) [4, 13, 17, 32, 33, 36];
- 2) при цитопении в сочетании с необъяснимыми неврологическими симптомами (нарушение походки, слабость и парестезии в конечностях) [3, 13, 33, 42, 43];
- 3) при цитопении после хирургических операций (резекция желудка, тонкого кишечника, бариатрические операции [3, 13, 33]); некоторые авторы считают, что скрининг следует проводить после хирургических операций на желудке [34]; пациенты, которым было выполнено желудочное шунтирование, составляют группу риска развития дефицита меди [31];
- 4) при сидеробластной анемии [6, 42];
- 5) при миелодиспластических изменениях в костном мозге без цитогенетических нарушений [33, 36, 42, 45];
- 6) при неясной неврологической симптоматике (атаксия, полинейропатия, демиелинизация) [33, 42].

Нераспознанный дефицит меди представляет потенциальную угрозу для больного:

- прогрессирование заболевания без должного лечения приводит к развитию необратимой неврологической симптоматики;
- существует опасность ошибочного диагноза МДС, с последующим назначением гемотрансфузий, эритропоэтина, Г-КСФ, химиотерапии, проведением трансплантации костного мозга.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА МЕДИ

При дефиците меди, связанном с избыточным поступлением цинка в организм, для коррекции состояния больного может быть достаточно отмены препаратов цинка [2, 19].

Для лечения дефицита меди используются сульфат, глюконат и хлорид меди. Сульфат и глюконат применяются перорально, а хлорид меди — внутривенно. Имеется противоречивая информация об эффективности глюконата меди. Некоторые авторы не рекомендуют использовать этот препарат из-за плохого всасывания [50], в то же время есть публикации, свидетельствующие об успешности применения глюконата меди у пациентов с ее дефицитом [31, 32].

Больным назначается 2–10 мг элементарной меди в сутки в течение 3 мес. [6, 32, 33, 36]. В клинике Мейо используется следующая схема лечения: 1-я неделя — 8 мг элементарной меди в день, 2-я неделя — 6 мг, 3-я неделя — 4 мг, затем — по 2 мг в день [13].

В 10% растворе сульфата меди содержится 25 мг элементарной меди [50], в России аптеки готовят 1% раствор сульфата меди, в 1 мл (20 капель) которого содержится 10 мг сульфата меди, что соответствует примерно 2,5 мг элементарной меди. Принимают препарат по 8–20 капель в молоке 2–3 раза в день во время приема пищи [51].

При данной патологии применяется также хлорид меди (1,75–2,5 мг), как правило, в первые дни терапии (1–14-й день) в виде внутривенной болюсной инъекции с последующим переходом на пероральный прием сульфата меди [3, 6, 21, 43].

Результаты лечения

Периодический контроль содержания меди в сыворотке и анализ крови помогут определить адекватность проводимой терапии. Оценивая ответ на терапию, следует учитывать следующее: ретикулоцитоз свидетельствует о реакции костного мозга на терапию; анемия и нейтропения корректируются терапией препаратами меди быстро (в течение 4–6 нед.) [2, 3, 6, 31]; неврологическая симптоматика не всегда поддается полному регрессу [3, 21, 37, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Для выявления пациентов с дефицитом меди необходим скрининг содержания меди и/или церулоплазмينا и цинка в сыворотке крови:
 - в случае обнаружения неясной цитопении (особенно в сочетании с необъяснимыми неврологическими симптомами, а также у больных после хирургических операций на ЖКТ);
 - у пациентов с сидеробластной анемией;
 - при наличии миелодиспластических изменений в костном мозге без цитогенетических нарушений;
 - при неясной неврологической симптоматике.
2. Диагноз дефицита меди устанавливается на основании снижения концентрации меди и/или церулоплазмينا в сыворотке крови.
3. Лечение препаратами меди в течение месяца нормализует гематологические изменения, вызванные дефицитом меди. Неврологические нарушения не всегда поддаются полному восстановлению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prasad A.S., Brewer G.J., Schoomaker E.B., Rabbani P. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. JAMA 1978; 240(20): 2166–8.
2. Willis M.A., Monaghan S.A., Miller M.L. et al. Zinc-induced copper deficiency. A report of three cases initially recognized on bone marrow examination. Am. J. Clin. Pathol. 2005; 123(1): 125–31.

3. Wu J., Ricker M., Muench J. Copper deficiency as cause of unexplained hematologic and neurologic deficits in patient with prior gastrointestinal surgery. *J. Am. Board Fam. Med.* 2006; 19(2): 191–4.
4. Harless W., Crowell E., Abraham J. Anemia and neutropenia associated with copper deficiency of unclear etiology. *Am. J. Hematol.* 2006; 81(7): 546–9.
5. Imataki O., Ohnishi H., Kitanaka A. et al. Pancytopenia complicated with peripheral neuropathy due to copper deficiency: clinical diagnostic review. *Intern. Med.* 2008; 47(23): 2063–5.
6. Gregg X.T., Reddy V., Prchal J.T. Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100(4): 1493–5.
7. Kraemer K., Zimmermann M.B. Nutritional Anemia. Basel: Sight and Life Press, 2007; 400 p. <http://www.sightandlife.org>
8. Beutler E. Anemia resulting from other nutritional deficiencies. In: Williams Hematology, 7th edn. McGraw-Hill Inc., 2006.
9. Harris Z.L., Takahashi Y., Miyajima H. et al. Aceruloplasminemia: Molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 2539–43.
10. Harvey L.J., McArdle H.J. Biomarkers of copper status: a brief update. *Br. J. Nutrition* 2008; 99(Suppl. 3): S10–3.
11. Spain R.J., Leist Th.P., De Sousa E.A. When metals compete: a case of copper deficiency myeloneuropathy and anemia. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2009; 5(2): 106–11.
12. Fuhrman M.P., Herrmann V., Masidonski P., Eby Ch. Pancytopenia after removal of copper from total parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2000; 24(6): 361–6.
13. Halfdanarson Th.R., Kumar N., Li Ch.-Y. et al. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80(6): 523–31.
14. Wasa M., Satani M., Tanano H. et al. Copper deficiency with pancytopenia during total parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1994; 18(3): 190–2.
15. Shike M. Copper in parenteral nutrition. *Gastroenterol.* 2009; 137(Suppl. 5): S13–7.
16. Higuchi T., Matsukawa Y., Okada K. et al. Correction of copper deficiency improves erythropoietin unresponsiveness in hemodialysis patients with anemia. *Intern. Med.* 2006; 45(5): 271–3.
17. Nagano T., Toyoda T., Tanabe H. et al. Clinical features of hematological disorders caused by copper deficiency during long-term enteral nutrition. *Intern. Med.* 2005; 44(6): 554–9.
18. Irving J.A., Mattman A., Lockitch G. et al. Element of caution: a case of reversible cytopenias associated with excessive zinc supplementation. *CMAJ* 2003; 169(2): 129–31.
19. Broun E.R., Greist A., Tricot G., Hoffman R. Excessive zinc ingestion a reversible cause of sideroblastic anemia and bone marrow depression. *JAMA* 1990; 264(11): 1441–3.
20. Hein M.S. Copper deficiency anemia and nephrosis in zinc-toxicity: a case report. *S. D. J. Med.* 2003; 56(4): 143–7.
21. Rowin J., Lewis S.L. Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76(5): 750–1.
22. Salzman M.B., Smith E.M., Koo Ch. Excessive oral zinc supplementation. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 24(7): 582–4.
23. Hoogenraad T.U., Dekker A.W., van den Hamer C.J. Copper responsive anemia, induced by oral zinc therapy in a patient with acrodermatitis enteropathica. *Sci. Total Environ.* 1985; 42(1–2): 37–43.
24. Nations S.P., Boyer P.J., Love L.A. et al. Denture cream: An unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. *Neurology* 2008; 71(9): 639–43.
25. Hedera P., Peltier A., Fink J.K. et al. Myelopolyneuropathy and pancytopenia due to copper deficiency and high zinc levels of unknown origin II. The denture cream is a primary source of excessive zinc. *Neurotoxicol.* 2009; 30(6): 996–9.
26. Sibley A., Maddox A.M. Myelodysplasia and copper deficiency induced by denture paste. *Am. J. Hematol.* 2009; 84(9): 612.
27. Pawa S., Khalifa A.J., Ehrinpreis M.N. et al. Zinc toxicity from massive and prolonged coin ingestion in an adult. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 336(5): 430–3.
28. Hassan H.A., Netchvalodoff C., Raufman J.P. Zinc-induced copper deficiency in a coin swallower. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95(10): 2975–7.
29. Hayton B.A., Broome H.E., Lilienbaum R.C. Copper deficiency-induced anemia and neutropenia secondary to intestinal malabsorption. *Am. J. Hematol.* 1995; 48(1): 45–7.
30. Jaiser St.R. Copper deficiency masquerading as subacute combined degeneration of the cord and myelodysplastic syndrome. *ACNR* 2007; 7(3): 20–1.
31. Griffith D.P., Liff D., Ziegler T.R. et al. Acquired copper deficiency: A potentially serious and preventable complication following gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(4): 827–31.
32. Huff J.D., Keung Yi-K., Thakuri M. et al. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(7): 625–30.
33. Haddad A.S., Subbiah V., Lichtin A.E. et al. Hypocupremia and bone marrow failure. *Haematologica* 2008; 93: e1–e5.
34. <http://www.haematologica.org/cgi/content/full/93/1/e1>
35. Prodan C.I., Bottomley S.S., Vincent A.S. et al. Copper deficiency after gastric surgery: a reason for caution. *Am. J. Med. Sci.* 2009; 337(4): 256–8.
36. Halfdanarson Th.R., Kumar N., Hogan W.J., Murray J.A. Copper deficiency in celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43(2): 162–4.
37. Koca E., Buyukasik Y., Cetiner D. et al. Copper deficiency with increased hematogones mimicking refractory anemia with excess blasts. *Leuk. Res.* 2008; 32(3): 495–9.
38. Goodman B.P., Chong B.W., Patel A.C. et al. Copper deficiency myeloneuropathy resembling B₁₂ deficiency: partial resolution of MR imaging findings with copper supplementation. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27(10): 2112–4.
39. Prodan C.I., Bottomley S.S., Vincent A.S. et al. Hypocupremia associated with prior vitamin B₁₂ deficiency. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(4): 288–90.
40. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (Human Swayback). *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(10): 1371–84.
41. Knovich M.A., Il'yasova D., Ivanova A., Molnar I. The association between serum copper and anaemia in the adult Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) population. *Br. J. Nutrition* 2008; 99: 1226–9.
42. Halfdanarson Th.R., Hogan W.J., Phylity R.L. et al. The increasing relevance of copper deficiency in hematological practice. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106(11): abstract 1679.
43. Kumar N., Elliott M.A., Hoyer J.D. et al. «Myelodysplasia», myeloneuropathy, and copper deficiency. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80(7): 943–6.
44. Fong Th., Vij R., Vijayan A. et al. Copper deficiency: an important consideration in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2007; 92(10): 1429–30.
45. Brewer G.J. Causes and diagnosis of copper deficiency. *Am. J. Hematol.* 2008; 83(1): 87–8.
46. Sutton L., Vusirikala M., Chen W. Hematogone hyperplasia in copper deficiency. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 132(2): 191–9.
47. Бэйн Б.Дж., Гупта Р. Справочник гематолога. А–З. — М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2004; 280 с.
48. Steensma D.P., Bennet J.M. Myelodysplastic syndrome: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(8): 104–30.
49. Воробьев А.И., Лукина Е.А., Сысоева Е.П. и др. Болезнь Вильсона и вторичные медные гемохроматозы в практике гематолога. *Тер. арх.* 2004; 76(7): 55–9.
50. Miyajima H., Adachi J., Kohno S. et al. Increased oxysterols associated with iron accumulation in the brains and visceral organs of aceruloplasminemia patients. *Q. J. Med.* 2001; 94: 417–22.
51. Oski F.A. Anemia due to other nutritional deficiencies. In: Williams Hematology, 5th edn. McGraw-Hill Inc., 1995; 511–5.
52. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1987; 2: 576 с.



Материалы XIII Российского онкологического конгресса. «Гемобластозы» (Москва, ноябрь 2009 г.)

Подготовил канд. мед. наук. А.Д. Ширин

С 17 по 19 ноября 2009 г. в Москве прошел XII Российский онкологический конгресс. Гематологическая секция «Редкие варианты острых лейкозов и миелодиспластические синдромы» проводилась 18 ноября. Председателями секции были д-р мед наук, проф. Е.А. Османов и чл.-корр. РАМН, проф. В.Г. Савченко.

Ph-ПОЗИТИВНЫЙ ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Д-р мед. наук, проф. М.А. Волкова

На Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз (Ph+ ОЛЛ) приходится 2–10 % у детей и 25–30 % у взрослых больных ОЛЛ. Его частота увеличивается с возрастом. Транслокация (9;22)(q34;q11), в результате которой образуется Ph-хромосома, является самой частой хромосомной аберрацией при ОЛЛ взрослых.

Ph+ ОЛЛ почти исключительно встречается при В-клеточном ОЛЛ. В наших наблюдениях у всех больных с Ph+ ОЛЛ определен пре-В или пре-пре-В иммуновариант.

До самого недавнего времени Ph-позитивный ОЛЛ расценивался как вариант заболевания с очень плохим прогнозом. Частота ремиссий при Ph-позитивном ОЛЛ при интенсивной химиотерапии, по данным большинства публикаций, почти не отличается от таковой при ОЛЛ без хромосомных аберраций, однако до появления ингибиторов тирозинкиназ продолжительность полученных ремиссий была очень короткой, и лишь у 20 % больных не наблюдалось рецидива заболевания в течение первого года ремиссии. У большинства пациентов продолжительность полученных ремиссий составляла 9–16 мес.

Аллогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток в целом улучшила результаты терапии этого варианта острого лейкоза. В недавно появившейся работе G. G. Larot и со-



авт., подводящей итоги 20-летнего периода трансплантации, сообщаются результаты аллогенной трансплантации у 67 больных Ph+ ОЛЛ с медианой возраста 36 лет, из которых 49 больных были в первой ремиссии заболевания. Для пациентов, которым трансплантация была выполнена в первой полной ремиссии, 10-летняя общая выживаемость составила 54 % и снизилась до 29 % у пациентов, которым трансплантация была проведена не в первой полной ремиссии. Безрецидивная 10-летняя выживаемость составила соответственно 48 и 26 %, а смертность, не связанная с рецидивом заболева-

ния, — 31 % среди больных, получивших трансплантацию в первой полной ремиссии, и 54 % — не в первой.

В работе из Японии проанализированы результаты аллогенной трансплантации у 197 больных. Получены следующие результаты: 34 % 5-летней общей выживаемости для перенесших трансплантацию в первой полной ремиссии, 21 % — во второй и лишь 9 % — среди тех, кому трансплантация выполнялась в активный период болезни. Значительно лучшие результаты трансплантации достигнуты у детей. По данным 10 кооперативных групп, опубликованным с 1986 по 1996 г., касаю-

щимся лечению 326 детей с Ph+ ОЛЛ, ремиссии после этапа химиотерапии получены в 82 % случаев. Трансплантация была проведена 267 больным, 14 больных умерли от осложнений, связанных с процедурой. Расчетная 5-летняя выживаемость после трансплантации составила 72 %, безрецидивная — 65,8 %.

В 2008 г. опубликованы суммарные данные 14 групп и институтов о результатах трансплантации у 264 детей с Ph+ ОЛЛ. Результаты не различались достоверно в группах больных, получивших трансплантацию от родственного или неродственного донора. Безрецидивная выживаемость у пациентов после трансплантации превышала безрецидивную выживаемость у получавших только химиотерапию, но общая выживаемость в обеих группах была одинаковой за счет лучшего ответа на терапию при рецидиве у больных, получавших ранее только химиотерапию.

В том же году японская исследовательская группа, имея опыт трансплантации у 60 взрослых больных с Ph+ ОЛЛ, сообщила о 64%-й общей и 53%-й безрецидивной расчетной 3-летней выживаемости и отсутствии разницы в результатах при трансплантации от совместимого сиблинга, совместимого неродственного донора или использовании пуповинной крови.

Начало XXI в. ознаменовалось внедрением в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ, применение которых радикально изменило результаты терапии хронического миелолейкоза и, несколько меньше, Ph-позитивного ОЛЛ. Первым из препаратов — ингибиторов ABL-тирозинкиназы был иматиниб (Гливек). Вслед за иматинибом появились два других ингибитора тирозинкиназ — нилотиниб и дазатиниб.

Первые клинические исследования эффективности иматиниба при Ph+ ОЛЛ были проведены у больных с рецидивами после химиотерапии и у больных, рефрактерных к химиотерапии. В одной из первых работ лечение иматинибом получило 46 больных. Достигнуто 60 % ремиссий, из них 19 % — полных, однако продолжительность ремиссий в среднем составила 2,2 мес., а продолжительность жизни больных — 4,9 мес. После достижения ремиссии всем больным планировалось провести трансплантацию стволовых кроветворных клеток, однако у части больных ко времени трансплантации вновь развился рецидив заболевания. Трансплантация была выполнена 22 пациентам, смертность, непосредственно связан-

ная с процедурой, составила 36 %. После трансплантации у 18 больных была достигнута полная ремиссия, однако 3 больных умерли до полного восстановления кроветворения, у 7 в среднем через 5,2 мес. после трансплантации вновь развился рецидив. Только 7 больных ко времени публикации работы оставались в ремиссии от 1,7 до 23,8 мес. В результате нескольких проведенных исследований стало очевидным, что общая частота ремиссий при лечении Ph+ ОЛЛ иматинибом составляет не более 29 %, а их продолжительность — в среднем 2 мес.

После того, как было установлено, что с помощью монотерапии иматинибом при Ph+ ОЛЛ не удается добиться длительной ремиссии, были исследованы возможности сочетания иматиниба и химиотерапии. К настоящему времени опубликовано несколько сообщений, в которых иматиниб применялся либо поочередно с химиотерапией, либо одновременно.

Первая работа, в которой иматиниб назначался одновременно с химиотерапией (программа Hyper-CVAD), была выполнена в M.D. Anderson Cancer Center (Хьюстон, США). В конце 2008 г. авторы сообщили о применении этого режима терапии у 54 больных с Ph+ ОЛЛ, самому старшему из которых было 84 года. Общая 3-летняя выживаемость составила 84 % в группе пациентов, у которых была получена молекулярная ремиссия, и 64 % — у пациентов без молекулярной ремиссии. При использовании режима, основанного на применении аспарагиназы в сочетании с иматинибом, полные ремиссии были достигнуты у 95 %, 2-летняя безрецидивная выживаемость — у 59 %, общая — у 62 %. Включение в терапию иматиниба заметно улучшило результаты лечения пожилых больных с Ph+ ОЛЛ.

Объединенная франко-бельгийская группа включила иматиниб в протокол лечения 30 больных старше 55 лет. Химиотерапия состояла из метилпреднизолона, винкристина, даунорубицина, циклофосфана и цитозина-арабинозида с профилактикой нейролейкемии и поддерживающей терапией метотрексатом и 6-меркаптопурином. Блоки химиотерапии чередовались с блоками иматиниба в дозе 600 мг/сут в сочетании с метилпреднизолоном. Полные ремиссии были достигнуты у 72 % больных, что значительно превышало результаты, имевшиеся в группе исторического контроля, где к аналогичной химиотерапии добавлялся интерферон (29 %; $p = 0,003$). Общая выживаемость в те-

чение года наблюдения составила в исследуемой группе 66 %, в контрольной — 43 % ($p = 0,005$), 1-летняя безрецидивная выживаемость — 58 и 11 % соответственно ($p = 0,0003$).

В настоящее время публикуются наблюдения, показывающие, что при Ph-позитивном варианте ОЛЛ рецидивы после трансплантации часты и назначение иматиниба после успешной аллогенной трансплантации способствует сохранению достигнутого эффекта. Применение ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения позволило у ряда больных преодолеть первичную или развивающуюся со временем резистентность к иматинибу. К настоящему времени опубликованы результаты применения дазатиниба при Ph+ ОЛЛ несколькими кооперированными группами. Высокая эффективность дазатиниба отмечена европейской кооперативной группой при лечении 22 больных с медианой возраста 71 год (61–83 года). Все больные получали терапию, включавшую дексаметазон, винкристин, аспарагиназу, метотрексат, цитарабин и 6-меркаптопурин. Дазатиниб назначался по 140 мг в день в течение всего периода индукции и по 100 мг в день попеременно с химиотерапией в течение периода консолидации и поддерживающей терапии. Полная гематологическая ремиссия достигнута у 95,2 % больных, у 33 % — молекулярная ремиссия. Высокие результаты получены в M.D. Anderson Cancer Center при сочетании дазатиниба и Hyper-CVAD. Лечение получили 28 больных с медианой возраста 52 года (21–79 лет), у 5 из них в момент установления диагноза была диагностирована нейролейкемия. Больные получали дазатиниб 100 мг/сут в первые 14 дней каждого цикла химиотерапии. После достижения полной ремиссии пациенты продолжали получать дазатиниб 100 мг/сут и ежемесячно винкристин и преднизолон на протяжении 2 лет ремиссии. После одного цикла указанной терапии у 26 (93 %) пациентов констатирована полная гематологическая ремиссия, у 21 (81 %) — полная цитогенетическая ремиссия. В среднем через 10 нед. от начала терапии у 50 % больных получена полная молекулярная ремиссия и у 18 % — большой молекулярный ответ. При медиане прослеженности, равной 10 мес., 21 пациент жив, 18 — в полной ремиссии.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время результаты показывают, что в терапии Ph-позитивного ОЛЛ применение ингибиторов тирозинкиназ рационально сочетать с химиотерапи-

ей с начала лечения. После достижения первой клинико-гематологической ремиссии больным моложе 50 лет показана трансплантация стволовых клеток, при отсутствии совместимого родственного донора — от

неродственного совместимого донора или аутологичная трансплантация, если в результате проведенного лечения удалось добиться молекулярной ремиссии. После проведенной трансплантации во избежание рецидива за-

болевания больной должен принимать иматиниб или дазатиниб в течение 1,5–2 лет. Это не гарантирует выздоровления при данном варианте лейкоза, но позволяет продлить жизнь большинству пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ Ph-ПОЗИТИВНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ ПО ПРОТОКОЛУ ГНЦ РАМН

Д-р мед. наук Е. Н. Паровичникова

В 2004 г. в рамках российского многоцентрового исследования по лечению острых лейкозов был инициирован протокол по терапии Ph-позитивных ОЛЛ с применением иматиниба в дозе 400 мг/сут на всех этапах химиотерапии. В первые годы исследования (до 2005 г. включительно) иматиниб применяли в период 4-недельной индукции, в течение 2 нед. во время курсов консолидации и поддерживающего лечения. С 2006 г. при той же схеме химиотерапии иматиниб применяли постоянно без перерывов, его дозу увеличивали до 600–800 мг, если не достигалась молекулярная ремиссия. Программа химиотерапии состояла из предфазы, в которой использовался преднизолон в дозе 60 мг/м² в день, 4-недельной индукции, включавшей преднизолон ежедневно в той же дозе, рубомицин 45 мг/м² и винкристин 2 мг (в 1, 8, 15 и 29-й дни), двух курсов консолидации с использованием цитарабина в высоких дозах и метотрексата, а затем — либо трансплантации костного мозга (аллогенная или аутологичная), либо 2-летней поддерживающей терапии ротирующими курсами СОМР-СОАР-ИФН- α + АТРА.

В программу протокола ОЛЛ-Гли-век на первых этапах исследования (до 2006 г.) было включено 7 больных из 6 гематологических центров, в дальнейшем в исследование до 2009 г. включены только больные из ГНЦ РАМН и один больной из другого центра. В общей сложности по протоколу пролечено 19 больных (13 из них — в ГНЦ РАМН): 9 женщин, 10 мужчин; медиана возраста составила 34 года, 18 больных с сопутствующим вариантом ОЛЛ, один — про-В-ОЛЛ. У всех больных диагноз Ph+ ОЛЛ доказан молекулярно-биологическим методом, в ГНЦ РАМН — подтвержден методом FISH. Процент достиже-

ния полной ремиссии высокий — 85 %, ранняя летальность составила 10 %. Следует отметить, что молекулярная ремиссия (исследования методом полимеразной реакции в реальном времени (RT-PCR), чувствительность 10^{-4}) после второго курса консолидации достигается у 75 % больных, однако процент «качественных» молекулярных ремиссий (исследования методом RT-PCR, чувствительность 10^{-5}) в 2 раза ниже. Кривые общей и безрецидивной выживаемости представлены на рис. 1 (больные ГНЦ РАМН) и рис. 2 (все больные) и со всей очевидностью демонстрируют, что долгосрочные результаты при применяемой программе химиотерапии в сочетании с иматинибом не столь оптимистичны. Хотелось бы также под-



черкнуть, что, несмотря на достижение молекулярных ремиссий, частота рецидивов на фоне химиотерапии высока и трансплантацию костного мозга следует рассматривать как необходимый этап лечения.

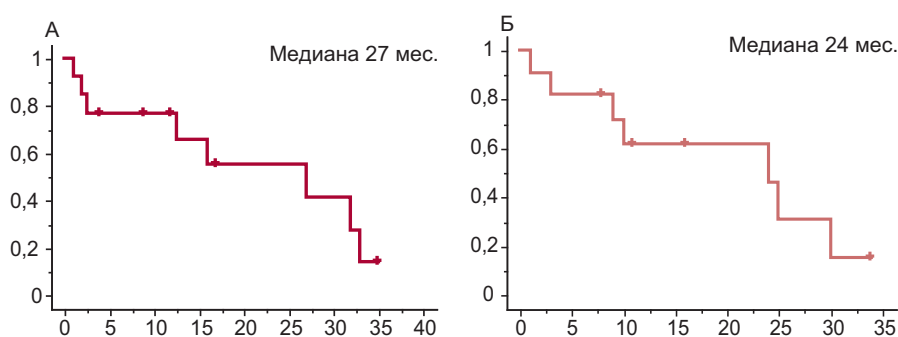


Рис. 1. Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных в ГНЦ РАМН

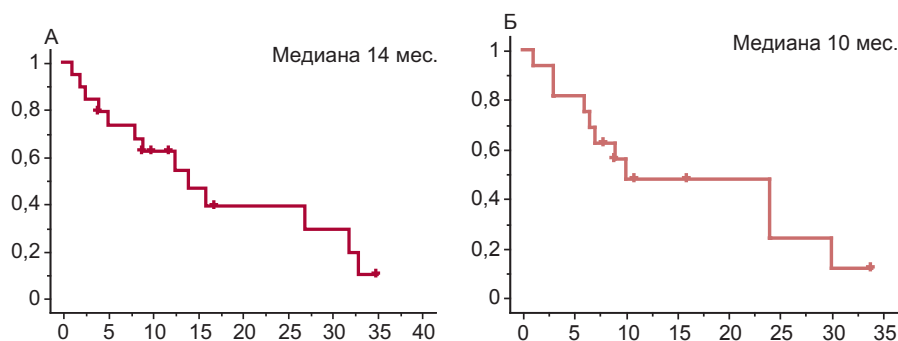


Рис. 2. Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость всех больных

ВТОРИЧНЫЕ ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Канд. мед. наук А.Д. Ширин

Вторичные острые лейкозы, развивающиеся после химиотерапии и/или лучевой терапии, составляют около 10 % всех острых лейкозов. В большинстве случаев они представлены острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), характеризующимся неблагоприятным прогнозом. Вторичные ОЛЛ встречаются значительно реже. В литературе характеристика вторичных ОЛЛ ограничивается преимущественно описанием отдельных случаев. В классификациях ВОЗ 2001 и 2008 гг. лишь указывается на существование вторичных ОЛЛ без описания их особенностей и частоты встречаемости (сообщается о случаях вторичных ОЛЛ с возникновением хромосомной аномалии $t(4;11)(q21;q23)$ после предшествующего лечения больных ингибиторами топоизомеразы II).

По данным французских исследователей (Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique, 2003), за 17-летний период был выявлен 61 случай вторичных острых лейкозов и миелодиспластического синдрома (МДС). Вторичный ОЛЛ диагностирован у 8 больных.

Крупное исследование в этой области проведено группой GIMEMA (Италия), которая проанализировала 3934 наблюдения острых лейкозов (ОМЛ — 2964 больных, ОЛЛ — 901, бифенотипические острые лейкозы — 69). Число вторичных ОМЛ и ОЛЛ составило 179 и 21 соответственно. Однако ценность этой работы представляется сомнительной, поскольку химио- и/или лучевая терапия по поводу первых злокачественных опухолей была проведена 11 больным, у которых в дальнейшем развился ОЛЛ, а остальным осуществлялось только хирургическое лечение. Медиана времени от возникновения первой опухоли до диагностики вторичного ОЛЛ составила 27 мес. (диапазон 4–165 мес.). Медиана возраста больных вторичными ОЛЛ была достоверно выше, чем у больных первичными ОЛЛ (58 vs 40 лет; $p < 0,001$). При вторичных ОЛЛ В-линейный иммунофенотип наблюдался у 20 пациентов с преобладанием пре-пре-В-иммуноподварианта, Т-линейный — у 1 пациента. Цитогенетическое исследование выявило $t(4;11)(q21;q23)$ у 1 больного, которому ранее проводилась только лучевая терапия. Кроме того, у 3 больных был обнаружен Ph-позитивный ОЛЛ. У родственников (родители, братья, сестры) пациен-

тов с вторичным ОЛЛ достоверно чаще встречались злокачественные опухоли по сравнению с таковыми у больных первичными ОЛЛ. В связи с тем, что почти 50 % пациентов с вторичными ОЛЛ не проводилась химио- и/или лучевая терапия, а у родственников наблюдались онкологические заболевания, авторы допускают возможность развития ОЛЛ как второй опухоли в результате наследственной предрасположенности.

В другом исследовании было проанализировано 511 пациентов с вторичными МДС и острыми лейкозами. У 77 больных обнаружены, по терминологии авторов, «редкие повторяющиеся» хромосомные аномалии (кроме $11q23$, $21q22$, $inv(16)$, $t(15;17)$). Среди этой выборки вторичные ОЛЛ диагностированы в 7 случаях, из них 5 с аномалией $t(9;22)$. Развитие вторичного Ph-позитивного ОЛЛ описано и другими авторами, но эти наблюдения крайне редки.

В работе S. Ishizawa и соавт. (2003) из 152 случаев В-линейного ОЛЛ 6 (4 %) были представлены вторичным ОЛЛ. Первыми опухолями, по поводу которых пациенты получали лечение, были рак молочной железы (2 случая), рак легкого (2 случая), лимфома Ходжкина (1 случай) и фолликулярная лимфома (1 случай). У всех этих больных наблюдался про-В-иммунофенотип (CD10-негативный) с высокой экспрессией CD15 и CD65, аномалией гена *MLL* при исследовании методом FISH. В 4 случаях выявлена транслокация $(4;11)(q21;q23)$.

Представляет интерес публикация J. Zupa и соавт. (2007), в которой описывается развитие 2 случаев вторичных ОЛЛ после терапии *de novo* ОЛЛ, поскольку большинство подобных случаев расценивается как рецидив ОЛЛ. В качестве диагностических критериев вторичных ОЛЛ авторы рассматривают: (А) отсутствие связи между клональностью первичного ОЛЛ и так называемого рецидива ОЛЛ; (В) существенные изменения иммунофенотипа и кариотипа, появление или исчезновение слитного гена. По мнению исследователей, диагноз вторичного ОЛЛ можно установить при наличии критерия А и по крайней мере 1 критерия группы В.

Кроме того, в литературе имеется описание развития ОЛЛ у 2 больных после лечения ОМЛ. Однако авторы публикации склонны рассматривать



эти случаи как вторые, а не вторичные опухоли, вероятно, из-за того, что вторые лейкозы развились через 1 и 10 лет соответственно. Имеется описание развития Т-линейного ОЛЛ после терапии (без ATRA) острого промиелоцитарного лейкоза. К моменту диагностики ОЛЛ транслокация $(15;17)$ не определялась, как и слитный ген *PML/RARα*.

Группа исследователей из США попыталась систематизировать случаи (74 больных) вторичных ОЛЛ, представленных в литературе. Медиана возраста составила 33 года (диапазон 2–90 лет), первыми опухолями были солидные в 45 случаях (саркомы — 12, рак молочной железы — 11, прочие — 22) и гемобластозы в 25 случаях (лимфома Ходжкина — 17, прочие — 8). В остальных 4 случаях химиотерапия или лучевое лечение проводились по поводу неопухолевых заболеваний. Лучевое лечение получили 65 % всех больных (в качестве единственного метода лечения — 4 больных), лечение ингибиторами топоизомеразы II проводилось в 64 % случаев, химиопрепараты из других групп применялись у 84 % пациентов. Были прослежены 56 из 74 больных, период наблюдения составил от 3 до 79 мес. На основании иммунофенотипа и/или цитогенетических исследований было выделено пять групп больных. Группа А была представлена 32 (43 %) пациентами с транслокацией $11q23$ и/или реаранжировкой гена *MLL*, из них 23 (72 %) пациента имели про-В-иммунофенотип (CD19+, CD10–), 2 — пре-В, в 5 случаях иммунофенотип не сообщался. В 90 % случаев ранее применялись ингибиторы топоизомеразы II. Медиана времени от начала лечения первого заболевания до диагностики вторичного ОЛЛ в группе А была достоверно меньше по сравнению с остальными больными (21 и 60 мес. соответственно). Медиана об-

щей выживаемости составила 8 мес., 5-летняя выживаемость — 27 %. В группу В были отнесены 11 (14,8 %) больных с L3/«лейкемией Беркитта», во всех случаях наблюдались аномалии — t(8;14), t(8;22) или t(2;8). Больных с длительной продолжительностью жизни в этой группе не было. В группу С вошло 4 (5,4 %) больных с t(9;22). Группа Д включала 4 (5,4 %) пациентов с Т-линейным иммунофенотипом. Группу Е составили остальные 23 (31 %) больных с пре-В-иммунофенотипом (CD19+, CD10+), из них с нормальным кариотипом — 21,7 %, с комплексными хромосомными перестройками — 21,7 %, у 56 % пациентов результаты цитогенетического исследования отсутствовали. Из 18 больных, получивших индукционную терапию в группе Е, 9 остаются живы при медиане наблюдения от момента диагностики вторичного ОЛЛ 60 мес.

В данном докладе представлены 3 случая ОЛЛ, диагностированных в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, которые развились после лечения лимфомы Ходжкина (1 наблюдение) и рака молочной железы (2 наблюдения). Все больные получали терапию по программе лечения ОЛЛ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Больной Т. М., возраст к моменту диагностики ОЛЛ — 33 года. Время от начала лечения (химиолучевого) лимфомы Ходжкина до развития ОЛЛ — 6,8 года. В гемограмме число лейкоцитов составило $17,45 \times 10^9/\text{л}$, число бластных клеток — 71 %. В миелограмме число бластных клеток — 87,6 %, морфо-

цитохимические признаки бластов нечеткие, можно расценить как L или M0. Иммуноподвариант — про-В. Цитогенетическое исследование костного мозга не выявило изменения кариотипа. У больного получена полная ремиссия (ПР), продолжительность которой составила 63+ мес. Рецидивов ОЛЛ не было.

Больная М. Н., возраст к моменту диагностики ОЛЛ — 49 лет. Время от начала лечения (хирургическое, затем химиолучевое) рака молочной железы до развития ОЛЛ — 1 год. В гемограмме число лейкоцитов составило $83,32 \times 10^9/\text{л}$, число бластных клеток — 92 %. В миелограмме число бластных клеток — 92,4 %, морфocитохимические признаки бластов: миелопероксидаза — 0 %, липиды — 0 %, неспецифическая эстераза — слабая реакция. Иммуноподвариант — про-В. Цитогенетическое исследование костного мозга не выявило изменений кариотипа. У больной получена ПР, продолжительность которой составила 10 мес., далее развился рецидив ОЛЛ. При лечении ОЛЛ одновременно использовался тамоксифен из-за отсутствия ремиссии первой опухоли. Терапия рецидива — без эффекта. В настоящее время больная продолжает получать паллиативную химиотерапию ОЛЛ.

Больная Ж. Н., возраст к моменту диагностики ОЛЛ — 41 год. Время от начала лечения (хирургическое, затем химиотерапия) рака молочной железы до развития ОЛЛ — 1,2 года. В гемограмме число лейкоцитов составило $25,82 \times 10^9/\text{л}$, число бласт-

ных клеток — 69 %. В миелограмме число бластных клеток — 83,6 %, морфocитохимические признаки бластов: миелопероксидаза — 0 %, липиды — 0 %, ШИК-реакция положительная в 20 % клеток в виде гранул. Иммуноподвариант — про-В. Цитогенетическое исследование костного мозга выявило кариотип 46,XX, t(4;11)(q21;q23) [19] / 46,XX [1]. У больной получена ПР, продолжительность которой составила 18+ мес., рецидивов ОЛЛ не было. В настоящее время больная продолжает получать поддерживающую химиотерапию ОЛЛ.

Таким образом, остается открытым вопрос о возможности существования вторичных ОЛЛ (которые могут быть второй самостоятельной опухолью); вторичные ОЛЛ могут развиваться после химиотерапии и/или лучевого лечения солидных опухолей и гемобластозов; единое мнение о средней частоте обнаружения вторичных ОЛЛ и о периоде между началом химиотерапии и/или лучевого лечения первой опухоли и диагностикой ОЛЛ отсутствует; данные о зависимости возникновения вторичных ОЛЛ от возраста больных существенно различаются в разных исследованиях; вторичные ОЛЛ гетерогенны по клиническому течению, цитогенетическим и иммунофенотипическим характеристикам; при вторичных ОЛЛ часто наблюдается В-линейный иммунофенотип и транслокация (4;11)(q21;q23); больные вторичными ОЛЛ с аномалией 11q23 и/или реаранжировкой гена *MLL* характеризуются неблагоприятным прогнозом.

МИЕЛОИДНЫЕ САРКОМЫ

Канд. мед. наук О. Ю. Баранова

Миелоидная саркома (МС) — редкое онкогематологическое заболевание, выделенное в классификации ВОЗ в отдельную нозологическую форму. В опухолевый процесс могут вовлекаться любые органы и ткани, при этом костный мозг остается интактным. МС может быть как первичной, так и проявлением рецидива острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

Первое сообщение об этом заболевании было сделано Burns в 1811 г. Он представил описание клинического наблюдения опухолевого поражения левой периорбитальной области. 30 годами позже King наблюдал сходные клинические проявления у 6-летнего ребенка и впервые использовал для описания этого заболевания тер-

мин «хлорома» из-за зеленой окраски опухолевых узлов, которые были обнаружены при секции. Первое предположение о взаимосвязи хлоромы и лейкоза было высказано Dock в 1904 г., который обнаружил инфильтрацию костного мозга и экстрамедуллярных очагов сходными по морфологии клетками. В 1912 г. после начала использования цитохимических реакций, в частности окраски на пероксидазу, была установлена миелоидная природа опухоли.

Свежий срез опухоли из-за большого количества миелопероксидазы (МРО), окисляющейся при соприкосновении с воздухом, имеет зеленую окраску, что послужило основанием для использования термина «хлоро-



ма». Однако в части случаев опухолевая ткань может не иметь характерного окрашивания. В этих случаях в литературе первоначально исполь-

зовался термин «миелобластома», а в 1966 г. Раппопорт ввел единый термин «гранулоцитарная саркома». В классификациях ВОЗ 2001 и 2008 гг. выделяется отдельная нозологическая форма, обозначенная термином «миелоидная саркома». В качестве синонимов используются термины «гранулоцитарная саркома» и «хлорома».

Нами проведен анализ клинической картины, течения и прогноза у пациентов с первичной МС, наблюдавшихся в РОНЦ РАМН на протяжении последнего десятилетия. У больных с экстрамедуллярными очагами без вовлечения костного мозга по данным исследования аспирата и трепанобиоптата костного мозга диагноз МС устанавливался на основании гистологического и иммуногистохимического исследования опухолевой ткани с использованием широкой панели моноклональных антител: к МРО, лизоциму, CD33, CD13, CD117, CD15, CD68, CD34, TdT, PG-M1.

С 2000 по 2010 г. в отделении наблюдался 121 больной ОМЛ. Среди них первичная МС диагностирована у 8 (6,6 %) больных, МС как проявление рецидива ОМЛ — у 2 (1,7 %). Средний возраст пациентов с первичной МС

составил 39 лет (диапазон 26–61 год), среди больных было 3 мужчин и 5 женщин. Локализация процесса была разнообразной: у 3 пациенток диагностировано поражение органов женской репродуктивной системы (влагалища и регионарных лимфоузлов — у 2 больных; матки, правого яичника и регионарных лимфоузлов — у 1 больной); массивное поражение мягких тканей левой надключичной, подключичной, подмышечной, лопаточной областей, регионарных лимфоузлов — 1 пациент; поражение большеберцовой кости слева с мягкотканым компонентом и регионарных лимфоузлов — 1 пациент; изолированное поражение шейно-надключичных лимфоузлов — 1 пациент; массивное поражение средостения, плевры, перикарда, легочной ткани, лимфоузлов средостения — 1 пациент. Одной больной в дебюте выполнены оперативные вмешательства по поводу острой тонкокишечной непроходимости и выявлено поражение тонкого кишечника и регионарных лимфоузлов.

Лечение проводилось по программам, разработанным для ОМЛ: индукция по схеме «3 + 7 + 7» (идарубицин — 12 мг/м² в 1–3-й день, Ага-С — 200 мг/м²/сут в 1–7-й день, этопозид — 75 мг/м² в 1–7-й

день), 2 курса консолидации в режиме НАИ (идарубицин — 12 мг/м² во 2-й и 4-й дни, Ага-С — 3 г/м²/сут каждые 12 ч в 1, 3 и 5-й дни); затем 4 курса «1 + 5 + 5» (идарубицин — 12 мг/м² в 1-й день, Ага-С — 200 мг/м²/сут в 1–5-й день, этопозид — 75 мг/м² в 1–5-й день). Всем больным выполнялись люмбальные пункции с интратекальным профилактическим введением цитостатиков. Двум больным проведена лучевая терапия на зоны поражения, одной больной — высокодозная химиотерапия и аутотрансплантация ГСК после 2 курсов химиотерапии в режиме НАИ. Медиана наблюдения составила 16 мес., медианы общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) не достигнуты. Показатель 3-летней БРВ составил 67 %, рецидив отмечен у 1 больного (продолжительность ремиссий — от 1 до 39 мес.) На момент проведения исследования все пациенты живы (длительность ОВ — от 4+ мес. до 52+ мес.).

Таким образом, МС характеризуется разнообразием клинических проявлений. Интенсивная полихимиотерапия по схемам, разработанным для ОМЛ, позволяет получить обнадеживающие результаты терапии при этом заболевании.

ХИМИО- И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Д-р мед. наук А.В. Попа

С интенсификацией терапии за последние 20 лет достигнуты существенные успехи в лечении детского острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

Анализ результатов лечения детей с ОМЛ в ведущих странах показал, что количество полных ремиссий и выживаемость больных ОМЛ существенно возросли. Большинство неудач в лечении пациентов с ОМЛ связано с развитием рефрактерности опухолевых клеток к проводимой первоначальной химиотерапии и возникновением рецидивов.

В решении этих проблем немаловажную роль может сыграть эпигенетическая терапия. Химические модификации ДНК и гистоновых белков формируют сложную регуляторную сеть, которая модулирует структуру хроматина и функцию генома. Хроматин должен рассматриваться как динамический полимер, который может изменять геном и усиливать сигналы внешней среды, определяя в конеч-

ном итоге, какие гены будут активными, а какие — нет, при этом сами гены остаются неизменными. Вместе эти регуляторные механизмы наделяют хроматин функцией, организующей геном, известной как эпигенетика. Эпигенетическая модификация специфических контрольных регионов хроматина, отвечающих за клеточную пролиферацию, играет важную роль в патогенезе ОМЛ. Химические реакции метилирования и ацетилирования гистонов происходят непрерывно, а превалирование одной из них приводит к изменению жизнедеятельности клетки. Нарушение баланса гистондеацетилазной активности (ГДАЦ) обуславливает гиперметилирование гистона и локальную ремодуляцию (компактизацию) хроматина, вследствие чего происходит ингибция экспрессии генов, воздействующих на дифференцировочную и пролиферативную функции клетки.

Недавно было установлено, что вальпроевая кислота (ВК), известный



противосудорожный препарат, является ингибитором ГДАЦ, приводящим к гиперацетилированию Н-концов гистонов, придавая им положительный заряд. Наличие положительного заряда Н-концов гистонов приводит к превращению гетерохроматина (компактная форма) в эухроматин (менее компактная форма), в котором обычно отмечается более высокая экспрессия генов, что, в свою очередь, вызывает индукцию апоптотических белков и диффе-

ренцировку бластов при ОМЛ. Антипролиферативный эффект ВК был продемонстрирован на клеточных линиях ОМЛ и на моделях животных с нейробластомой и раком грудной железы. A. Kuendgen и соавт. показали высокую активность ВК в сочетании с ретиноевой кислотой у больных с вторичным ОМЛ и миелодиспластическим синдромом. F.R. Schlenk и соавт. у больных ОМЛ старше 61 года продемонстрировали эффективность терапии ВК и полностью транс-ретиноевой кислотой (АТРА). В этом исследовании было показано, что лечение только ВК давало существенно меньший эффект, чем в комбинации с АТРА.

Длительное применение ВК в качестве противосудорожного средства у больных эпилепсией приводило к развитию лейкопении, тромбоцитопении и анемии, у части пациентов развивался миелодиспластический синдром, который самостоятельно исчезал после прекращения приема препарата. На основании этих данных был поставлен вопрос о возможном воздействии ВК на гемопоэз и апоптоз гемопоэтических клеток. M.R. Trus и соавт. исследовали воздействие ВК и АТРА на клеточную линию ОМЛ OCI/AML-2, состоящую из бластных элементов миелоидного ряда без признаков, характерных для промиелоцитов. В клетках этой линии и бластных клетках, полученных от 6 больных ОМЛ, сочетанное воздействие ВК и АТРА индуцировало экспрессию гена *p21* и снижало экспрессию гена *p53*. Этот эффект не был отмечен при воздействии только АТРА и был существенно меньше при воздействии только ВК.

Мы полагаем, что сочетание эпигенетической и химиотерапии может улучшить результаты лечения детей с ОМЛ.

Увеличение числа полных ремиссий в результате терапии индукции является одной из главных задач лечения детей с ОМЛ. По нашему мнению, возможно, добавление эпигенетической терапии к химиотерапии может увеличить число полных ремиссий, а следовательно, и выживаемость больных.

В октябре 2006 г. был создан протокол лечения, в котором помимо химиотерапии больные получают эпигенетическую терапию. В исследовании участвует 6 детских онкологических клиник РФ: НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Московский областной онкологический диспансер МЗ РФ, Областная детская клиническая больница г. Екатеринбурга, Областная детская клиническая больница г. Ростова-на-Дону, Краевая детская

клиническая больница г. Краснодара, Детская городская больница № 1 г. Санкт-Петербурга.

Стратификация больных на группы риска была следующей: *стандартный риск* — дети с ОМЛ, t(8;21), inv(16) или t(16;16), морфологические варианты не учитывались; *средний риск* — больные с морфологическими вариантами M1, M2 и M4 по FAB-классификации с нормальным кариотипом или с утратой одной из половых хромосом, трисомией 8, перестройками 11q23, исключая t(10;11), либо +8 или аномалией длинного плеча хромосомы 3; *высокий риск* — ОМЛ с морфологическими вариантами M0, M5, M6, M7, ОМЛ с мультилинейной дисплазией без предшествующего миелодиспластического синдрома и с предшествующим миелодиспластическим синдромом; морфологическими вариантами M1, M2, M4 в сочетании с утратами хромосом 5 (-5) или 7 (-7), делециями длинных плеч этих хромосом (5q- или 7q-), транслокациями t(6;9)(p23;q34), t(9;22)(q34;q11) t(10;11), перестройками с участием длинного плеча хромосомы 3, кольцевой хромосомой, со сложным кариотипом (3 хромосомные аномалии и более, исключая t(8;21), inv(16) или t(16;16)). Кроме того, в эту группу мы переводили пациентов из групп со стандартным и средним риском, у которых в миелограмме на 15-й день от начала индукции ремиссии было обнаружено более 25 % бластов.

С октября 2006 г. по декабрь 2007 г. в исследование было включено 42 пациента с ОМЛ в возрасте от 2 мес. до 17 лет ($8,3 \pm 1,3$ года), из них мальчиков — 25 (59,5 %), девочек — 17 (40,5 %). В группу стандартного риска было включено 7 (16,7 %) детей, среднего риска — 15 (35,7 %), высокого — 20 (47,6 %).

Лечение детей проводилось по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2007. Больные со стандартным риском получили индукцию ремиссии АИЕ длительностью 8 дней, состоявшую из цитозина-арабинозида (Ага-С по 100 мг/м² в 1–2-й день и по 100 мг/м² каждые 12 ч в 3–8-й день), идарубицина (IDA — 12 мг/м² в 3–8-й день) и вепезида (VP-16 — 150 мг/м² в 5–8-й день). С 21-го дня после окончания индукции ремиссии начиналась консолидация ремиссии. В терапию консолидации ремиссии включены следующие химиопрепараты: Ага-С (75 мг/м² 4 курса по 4 дня с 3-дневным перерывом, рубомицин/даунорубин (30 мг/м² 1 раз в неделю), 6-меркаптопурин

(60 мг/м² ежедневно 28 дней). По окончании курса консолидации и при восстановлении абсолютного уровня гранулоцитов более $0,5 \times 10^9$ /л и тромбоцитов более 100×10^9 /л проводились 2 курса интенсификации hAE с интервалом 2 нед. — высокие дозы Ага-С (1000 мг/м² каждые 12 ч в 1–3-й день) и VP-16 (125 мг/м² во 2–5-й день). Поддерживающее лечение состояло из ежемесячных 4-дневных курсов Ага-С, ежедневного приема 6-меркаптопурина и эпигенетической терапии: ВК (Депакин-хроно) — 25 мг/кг ежедневно и АТРА (Весаноид) — 25 мг/м² каждые 14 дней с 14-дневным перерывом. Поддерживающая терапия продолжалась до 78 нед. от начала индукции ремиссии. Облучение ЦНС проводилось больным с t(16;16) или inv(16) без инициального поражения ЦНС (СОД 12 Гр, РОД 2 Гр).

Больные со средним и высоким риском ОМЛ с целью индукции ремиссии получали следующее лечение: АИЕ + НАМ (Ага-С — 3000 мг/м² каждые 12 ч в 1–3-й день и митоксантрон — 12 мг/м²/сут в 3–4-й день). Для пациентов, изначально включенных в группу среднего и высокого риска и уровнем бластов более 25 % на 15-й день от начала режима АИЕ, терапия индукции ремиссии проводилась в следующем режиме: курс НАМ начинался на 15-й день от начала курса АИЕ. Этот режим не соблюдался только при констатации тяжелой инфекции. При количестве бластов в пунктате костного мозга менее 25 % курс химиотерапии НАМ начинался на 21-й день после окончания курса АИЕ. Начиная с 1-го дня лечения, пациенты со средним и высоким риском получали ВК 25 мг/кг ежедневно и АТРА 25 мг/м² в 1–43-й день.

Консолидация ремиссии начиналась на 21-й день после окончания индукции и была представлена курсом FLAG (флудара — 30 мг/м² в 1–5-й день, Ага-С — 2000 мг/м² в 1–5-й день, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — 5 мкг/кг в 0–6-й день) с непрерывным приемом ВК 25 мг/кг и АТРА 25 мг/м² в 1–14-й день.

После восстановления уровня гранулоцитов и тромбоцитов проводился курс ранней интенсификации hAE: высокие дозы Ага-С (3000 мг/м² каждые 12 ч в 1–3-й день) и VP-16 (125 мг/м² во 2–5-й день), ежедневный прием ВК 25 мг/кг и АТРА 25 мг/м² в 1–14-й день.

Поддерживающая терапия была такой же, как у пациентов со стандартным риском. Только для детей, включенных в группу высокого ри-

ска, планировалось проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от полностью совместимого родственного донора.

Полная ремиссия была достигнута у 39 (92,9 %) детей.

Не было отмечено выраженной токсичности, связанной с эпигенетическим лечением. У 2 больных со стандартным риском отмечалась головная боль при приеме ATRA во время первого курса поддерживающей терапии. У одного пациента с МЗ-ответом на 15-й день к 30-му дню от начала лечения отмечался синдром ретиновой кислоты, проявлявшийся дыхательной недостаточностью, болью в суставах, задержкой жидкости. При морфологическом исследовании пунктата костного мозга больного в период клинических проявлений синдрома ретиновой кислоты было выявлено большое количество

промиелоцитов, что указывало на возможное «дозревание» опухолевых клеток и их естественную гибель. У 5 пациентов развился системный аспергиллез (поражение легких, кожи, хрящей носа), в связи с чем после индукции ремиссии лечение 2 детей пришлось прекратить. Одному больному была проведена алло-ТГСК от полностью HLA-идентичного родственного донора. У остальных пациентов, относившихся к группе высокого риска, HLA-идентичных родственных доноров не было.

3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 54 ± 8 % (средняя продолжительность наблюдения — $22,5 \pm 2,1$ мес.), а безрецидивная выживаемость (БРВ) — $64 \pm 9,2$ % (средняя продолжительность наблюдения — $25,2 \pm 2,1$ мес.). 3-летняя БСВ в группе больных со стандартным риском была 85 ± 13 % (средняя продолжительность наблю-

дения — $29,57 \pm 3,14$ мес.), со средним риском — 52 ± 13 % (средняя продолжительность наблюдения — $21,39 \pm 3,5$ мес.) и с высоким риском — 44 ± 13 % (средняя продолжительность наблюдения — $17,8 \pm 2,51$ мес.). 3-летняя БРВ была несколько выше: у больных со стандартным риском — 100 % (средняя продолжительность наблюдения — $29,57 \pm 3,14$ мес.), со средним риском — 64 ± 12 % (средняя продолжительность наблюдения — $24,3 \pm 3,5$ мес.) и с высоким риском — 49 ± 15 % (средняя продолжительность наблюдения — $19,56 \pm 2,48$ мес.).

Таким образом, добавление к химиотерапии препаратов, влияющих на активность генов, принимающих участие в пролиферации и созревании опухолевых клеток, позволяет получить более высокий уровень ремиссии и выживаемости без увеличения токсичности.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Канд. мед. наук А. В. Кохно

МДС — гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопеническим синдромом, признаками дисмиелопоэза, высокой частотой обнаружения хромосомных аномалий и трансформацией в острый лейкоз в 30–40 % случаев.

Заболеваемость МДС увеличивается с возрастом и достигает максимальных цифр после 60 лет. Ежегодно в США выявляется 10 000–20 000 новых случаев болезни, данных о заболеваемости МДС в Российской Федерации нет.

Классификация МДС была предложена в 1982 г. группой ученых из Франции, Великобритании и США. В СССР для описания заболеваний с бластозом в костном мозге более 5 %, но менее 30 % использовали термин «острый малопроцентный лейкоз» (Ю. И. Лорие, 1974), который до сих пор существует в терминологии российских гематологов.

В 2000 г. и затем в 2008 г. в «Классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей» ВОЗ была предложена расширенная классификация МДС, которая включает в себя 11 нозологических форм.

Принимая во внимание разнородность этой группы болезней, пред-

принимались неоднократные попытки создания прогностических систем, которые позволили бы определить возможную продолжительность жизни и тактику специфической терапии. Наибольшей популярностью пользуется международная прогностическая система (IPSS), предложенная в 1997 г. P. Greenberg и соавт. На основании выраженности цитопенического синдрома, количества бластов в костном мозге и аномалий кариотипа выделены группы низкой, промежуточной-1, промежуточной-2 и высокой степени риска. В 2005 г. L. Malcovati предложил прогностическую шкалу WPSS, учитывающую вариант заболевания по классификации ВОЗ, особенности кариотипа и наличие зависимости от трансфузий донорских эритроцитов.

Подходы к лечению больных МДС разнообразны и в зависимости от группы риска включают: заместительную гемокомпонентную, хелаторную, иммуносупрессивную, иммуномодулирующую, антиапоптотическую терапию, применение мышьяка, ингибиторов фарнезилтрансферазы, ростовых факторов, малых доз цитостатических препаратов, полихимиотерапии, эпигенетической терапии и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.



В ГНЦ РАМН в результате проводимых в течение длительного времени исследований была выработана определенная тактика выбора терапии для больных МДС, которая основывается на оценке динамики заболевания с помощью повторных исследований костномозгового кроветворения.

Для больных с гипоплазией кроветворения и числом бластных клеток менее 10 % терапией выбора является иммуносупрессивная терапия (циклоsporин А — ЦСА, спленэктомия, антитимоцитарный глобулин — АТГ), эффективность которой в среднем составляет 50–60 %.

С 1994 г. по 2008 г. в ГНЦ РАМН было проведено исследование по изучению эффективности ЦСА у больных МДС в качестве терапии первой

и второй линий. Общее число больных — 52, при этом у 32 ЦСА использовали в качестве терапии первой линии и у 20 — после предшествующей цитостатической или иммуносупрессивной терапии. Общий ответ составил 56 и 55 % соответственно при первой и второй линиях, полные ремиссии (ПР) достигнуты в 19 и 20 % случаев, при этом у 6 больных в 1-й группе — только на монотерапии ЦСА. Медиана достижения первого ответа, который характеризовался снижением или отсутствием зависимости от гемотрансфузий, составила 3 мес. (диапазон 0,5–4 мес.). Длительность достижения ответа не зависела от того, была ли это первая или вторая линия лечения. Развитие трансформации болезни в рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ-2) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) было отмечено в 31 и 34 % случаев соответственно. Учитывая отсутствие достоверных различий между двумя группами в эффективности ЦСА, общей выживаемости ($p = 0,16$) и вероятности развития трансформации болезни, оценка факторов, определяющих эффективность препарата, была проведена у всех больных МДС независимо от времени начала лечения.

При статистической обработке данных было показано, что общая выживаемость достоверно зависела от числа бластных клеток в костном мозге (> 5 vs < 5 %; $p = 0,0009$), клеточности костного мозга (гипоплазия и очаговая гипоплазия кроветворения vs гиперплазия костного мозга; $p = 0,03$), наличия нодулярной поликлональной лимфоидной инфильтрации в костном мозге по данным гистологического исследования ($p = 0,01$) и аномалий кариотипа (низкий риск, промежуточный и высокий риск; $p = 0,001$). Вероятность трансформации болезни достоверно зависит от числа бластных клеток в костном мозге (> 5 vs < 5 %; $p < 0,0001$), клеточности костного мозга (гиперплазия vs гипоплазия кроветворения; $p < 0,0001$) и аномалий кариотипа (высокий риск vs промежуточный и низкий риск; $p = 0,002$). Вероятность сохранения эффекта не зависела от клеточности костного мозга и аномалий кариотипа.

В связи с вышеизложенным ЦСА может быть рекомендован в качестве препарата первой или второй линии терапии больных МДС: с рефрактерными анемиями, рефрактерными цитопениями с или без кольцевых форм сидеробластов, у которых определяется гипоплазия кроветворной ткани, включая

очаговую гипоплазию, нодулярная поликлональная лимфоидная инфильтрация в костном мозге, нормальный кариотип или кариотип, соответствующий низкому или промежуточному риску по IPSS. Продолжительность терапии ЦСА должна составлять минимум 3 мес. При отсутствии какого-либо эффекта через 3 мес. показаны спленэктомия или курс АТГ с последующим возобновлением приема ЦСА. При получении положительно эффекта от этого этапа терапии прием циклоспорина должен осуществляться в течение 1–2 лет.

Для больных рефрактерными анемиями с избытком бластов более 5 %, с нормо- или гиперклеточным костным мозгом используется несколько подходов: малые дозы цитостатических препаратов, противолейкозные курсы полихимиотерапии (ПХТ), эпигенетические препараты.

Эффективность малых доз цитостатических препаратов (цитарабин, мелфалан, вепезид) в среднем составляет 30–40 %.

В ГНЦ РАМН малые дозы цитарабина использовали у 21 больного из группы высокого риска. Общий ответ получен у 48 % ($n = 10$) с медианой продолжительности 7 мес. (диапазон 2–14 мес.). При этом полная ремиссия достигнута у 14 % больных ($n = 3$), и ее продолжительность составила 8 мес. (диапазон 6–12 мес.).

Проведение полихимиотерапии у больных МДС позволяет получать полные ремиссии в 30–75 % случаев, однако это сопровождается высокой ранней летальностью (до 20 %) и относительно короткой продолжительностью эффекта (медиана 13 мес., диапазон 4–18 мес.).

В ГНЦ РАМН 26 больным МДС (РАИБ) проводили противолейкозные программы, частота достижения полных ремиссий при использовании схемы «7 + 3 с даунорубицином» составила 40 %, «7 + 3 с идарубицином» — 50 %, FLAG — 43 %. Ранняя летальность в среднем равнялась 14 % (диапазон 12–30 %). Продолжительность эффекта была небольшой — менее 1 года.

Применение препаратов с эпигенетическим механизмом действия, в частности децитабина, у больных МДС позволяет увеличить вероятность достижения эффекта за счет снижения токсичности от проводимой терапии и, соответственно, увеличить продолжительность жизни и время до трансформации в острый лейкоз.

С 07.2007 по 06.2009 г. в рамках российского многоцентрового

исследования был проведен анализ эффективности децитабина. В это исследование было включено 26 больных в возрасте от 23 до 77 лет (медиана 49 лет), 11 женщин и 15 мужчин. Преимущественно это были больные с повышенным числом бластных клеток: РАИБ — 13 больных, РАИБ-т (ОМЛ — с бластными клетками менее 30 %) — 3, ОМЛ из МДС — 1, поздний рецидив ОМЛ с бластными клетками менее 30 % — 3, ХММЛ — 2, РАКС — 1, РЦМД — 3. Терапия децитабином была проведена 18 пациентам в качестве первой линии, 8 больных ранее получили лечение малыми дозами цитарабина ($n = 5$), эритропозитином ($n = 3$), у 2 выполнена спленэктомия. Оценка группы риска по системе IPSS была возможной у 19 больных: 15 были отнесены к промежуточному-2 и высокому риску (79 %). При определении риска по шкале M. D. Anderson Cancer Center группа промежуточного-2 риска была определена у 4 из 25 больных, высокого — у 16 (80 %). При гистологическом исследовании костного мозга в 29 % случаев выявлена гипоплазия кроветворения, у 3 (13 %) из 23 больных — миелофиброз.

Децитабин вводили в течение 5 дней в дозе 20 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в сутки. Предполагаемый интервал между курсами составлял 28 дней. Общая эффективность децитабина у больных МДС + ХММЛ составила 45 %. ПР была достигнута у 15 % (3 из 20) больных, прогрессия заболевания на фоне терапии отмечена у 30 % ($n = 6$), ранняя летальность — 5 % ($n = 1$). Выраженная аплазия кроветворения послужила причиной прекращения лечения в 4 (20 %) случаях.

Аномалии кариотипа выявлены у 16 больных, полная цитогенетическая ремиссия достигнута в 2 (18 %) случаях. Медиана общей выживаемости всех 26 больных составила 17 мес. Медиана времени до трансформации в острый лейкоз, зарегистрированная у 8 (34 %) из 25 больных, составила 10 мес. Проведение курсов терапии децитабином в 33 % случаев сопровождалось развитием инфекционных осложнений.

У больных с поздними рецидивами ОМЛ, протекающими как МДС, эффективность была следующей: у 1 из 4 больных получена ПР, продолжительность которой составила 16 мес., и у 1 — костномозговая ремиссия продолжительностью 9 мес.

Таким образом, эффективность эпигенетической терапии децитабином у всех пролеченных больных МДС,

ХММЛ и ОМЛ с чертами миелодисплазии составляет 50 %, ПР достигаются в 15 % случаев, инфекционные осложнения возникают преимущественно в период проведения первых курсов ПХТ, у больных с трисомией 8 или с исходной гипоплазией кроветворения отмечается развитие длительных цитопений, которые становятся причиной прекращения лечения.

Единственным методом, позволяющим достигать биологического излечения МДС, является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволо-

вых клеток, однако его применение возможно только у 3–5 % больных. Использование кондиционирования в режимах пониженной интенсивности позволяет использовать этот метод у больных МДС старше 40 лет.

В ГНЦ РАМН 20 больным МДС из группы высокого риска в качестве терапии первой линии выполнена аллогенная трансплантация после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности. Общая выживаемость в течение 7 лет у пациентов этой группы составила 40 %, медиана общей вы-

живаемости — 32 мес. Эти показатели свидетельствуют о том, что в отличие от всех других терапевтических подходов трансплантация костного мозга позволяет излечивать существенный процент больных МДС из группы высокого риска.

Таким образом, терапия больных МДС должна основываться только на дифференцированных подходах в зависимости от варианта заболевания, особенностей кроветворения, динамики изменений этих параметров, возраста и соматического статуса.



Материалы 51-го ежегодного конгресса Американского гематологического общества (Новый Орлеан, декабрь 2009 г.)



С 5 по 8 декабря 2009 г. состоялся 51-й конгресс Американского гематологического общества (ASH), самого большого гематологического общества мира. Конгресс состоялся в г. Новом Орлеане (шт. Луизиана, США). Новый Орлеан — столица южных штатов страны, он расположен в дельте реки Миссисипи. В августе 2005 г. в Новом Орлеане в результате урагана «Катрина» произошло грандиозное наводнение, самое разрушительное в истории США. Под водой тогда оказалось 80 % территории города, погибло 1836 жителей. Вот как описывает д-р Евгений Александрович Никитин, участник 51-го конгресса, свои впечатления о пребывании в Новом Орлеане.

В Новом Орлеане было дождливо. Холодный ветер гнал рваные облака над желтыми водами Миссисипи и задувал в оконные проемы заброшенных домов, так и не восстановленных после потопа, вызванного ураганом «Катрина». 4,5 года назад большая часть территории Нового Орлеана была затоплена из-за прорывов дамбы, в т. ч. было затоплено 9 больниц, причем шесть из них не восстановлены и закрыты до сих пор. На специальной сессии ASH, названной «Готовность к неотложным ситуациям», д-р Cindy A. Leissinger, непосредственный очевидец событий, рассказывала, как в течение 2 нед. врачи больниц Нового Орлеана, в которых в т. ч. находились пациенты с лейкозами на разных этапах терапии и трансплантации, пациенты в отделениях интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких, продолжали работу, оставшись без электричества, воды, еды и связи. Основным способом связи стал мобильный телефон. Работать приходилось в кромешной тьме, без лифтов, без вентиляции, без лабораторного обеспечения, без кислорода, без диализа, без операционных. В госпитале Тулан оставалось 160 пациентов, требовавших экстренной эвакуации. Первый пациент был эвакуирован только через 48 ч, последняя группа была отправлена через 5 дней. Д-р Cindy A. Leissinger сделала несколько выводов. Она отметила, что во время стихийных бедствий не всегда следует полагаться на правительство, а также на службы спасения, поскольку их работа была парализована уже в первые часы наводнения. Необходимо иметь контактную информацию всех сотрудников. Во время катастрофы каждый член команды должен информировать других сотрудников о своем местонахождении и маршруте передвижения. Во время эвакуации нужно спасать только существенное, причем план должен быть продуман заранее, поскольку работа клиник впоследствии не могла быть возобновлена еще полгода из-за отсутствия баз данных и информационных систем, в т. ч. банковских и социальных систем.

Печальные последствия наводнения видны до сих пор, но город сохранял и сохраняет свой веселый нрав. Особенное оживление царило по вечерам, в т. ч. благодаря 20 000 гематологов, прибывших на ежегодный конгресс ASH. Французский квартал, этот американский Амстердам, знаменитая улица Бурбон наполнены джазовой музыкой самых разных направлений. Когда-то на этих улицах пел, а затем играл Луис Армстронг. Четыре подростка на углу Бурбон и Канал-стрит до сих пор поют, импровизируя и подбирая гармонии по слуху, аплодируя каждому новому удачному аккорду. Именно здесь, в атмосфере укоренившегося на века французского вольнодумства и стремления к удовольствиям, в атмосфере терпимости к порокам, слияние европейских и африканских музыкальных культур породило джаз, который лег в основу множества форм музыкального искусства XX в.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Подготовил д-р мед. наук А. В. Попа

В работе представлены некоторые выступления, посвященные лечению больных острыми лейкозами, представленные на заседаниях 51-го конгресса Американской ассоциации гематологов.

Группа MRC (Antony V. Moorman и соавт.) на основании результатов исследования кариотипа детей, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), данных безрецидивной выживаемости (БРВ) и многовариантного анализа вероятности развития рецидива выделили три группы прогноза заболевания. В прогностически благоприятную группу были включены дети с $t(12;21)$ и высоким уровнем гиперпloidии. К абсолютно неблагоприятной группе были отнесены пациенты с $t(9;22)$, $t(4;11)$, с другими аномалиями *MLL*, $t(17;19)$, гаплоидностью, гипопloidностью, *iAMP21*, $del(17p)$. В группу стандартного риска были включены все остальные больные с другими хромосомными аномалиями. Более того, была отмечена сильная корреляция между BFM-классификацией рецидивных групп риска, основанной на результатах иммунофенотипирования, времени и месте развития рецидива, и цитогенетической классификацией. Таким образом, был сделан вывод, что данные цитогенетического исследования являются независимыми признаками вероятности развития рецидива у детей, страдающих ОЛЛ.

Группа COG из США (Brenet Wood и соавт.) исследовала минимальную остаточную болезнь (МОБ) у детей с ОЛЛ, развившимся из ранних Т-клеточных предшественников. Основной целью исследования было выявление новых критериев прогноза, т. к. возраст и количество лейкоцитов на момент установления диагноза считаются недостаточными у этой группы пациентов. Из 416 детей с Т-клеточным ОЛЛ только у 25 (6 %) был диагностирован ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников. МОБ определялась на 29-й день от начала лечения с помощью флуоресцентиметрии. Больных старше 10 лет было значительно больше в группе ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников (76 vs 45 %; $p = 0,0032$), при этом уровень лейкоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ чаще встречался в группе Т-клеточного ОЛЛ из более зрелых клеток (63 vs 33 %; $p = 0,0002$). Ответ на терапию по данным пункта костного мозга на 15-й и 29-й дни,

а также по результатам исследования МОБ на 29-й день терапии был значительно хуже в группе больных ОЛЛ из ранних предшественников Т-клеток, чем из более зрелых клеток. У всех пациентов с ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников уровень бластов был 0,01 % и более, в то время как в группе из более зрелых Т-клеток — лишь у 46 % ($p < 0,0001$); 1 % бластов — у 74 и 21 % соответственно ($p < 0,0001$); 10 % и более — у 21 и 7 % ($p = 0,043$) соответственно. Оценивая эти результаты с учетом неудовлетворительной элиминации бластных клеток у детей с ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников, авторы пришли к выводу, что эта группа больных требует новой стратегии лечения.

Исследователи из Германии (Nikola Goekbuget и соавт.) представили сообщение о новых подходах в терапии взрослых больных ОЛЛ в зависимости от ответа на лечение, используя результаты МОБ. В исследование было включено 1489 пациентов в возрасте от 15 до 55 лет. Как и предполагалось, несмотря на довольно хороший ответ при цитологическом исследовании пунктата костного мозга (89 % полных ремиссий), только у 479 (69 %) пациентов была достигнута молекулярная ремиссия после индукционного курса химиотерапии. После первой фазы индукции молекулярная ремиссия была достигнута у 34 % больных, после второй фазы — у 69 %. После курса консолидации всего на 3 % увеличилось количество больных, достигших молекулярной ремиссии. Среди больных со стандартным риском общая выживаемость (ОВ) была существенно выше у пациентов с молекулярной ремиссией после индукционного курса терапии, чем у пациентов без молекулярной ремиссии — 67 и 38 % соответственно ($p < 0,0001$), а количество рецидивов у больных с молекулярной ремиссией было меньше — 26 и 59 % соответственно ($p < 0,0001$). Все пациенты, включенные в группу высокого риска, были подвергнуты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Так же, как и у больных со стандартным риском, более высокая ОВ была у пациентов, достигших молекулярной ремиссии, — 66 и 42 % соответственно ($p = 0,003$). Таким образом, пациенты, не достигшие молекулярной ремиссии, должны продолжать лечение с помощью новых таргетных (це-

ленаправленных) препаратов, а ТГСК должна проводиться во время первой ремиссии, не дожидаясь цитологического рецидива заболевания.

В докладе Valentino Conter и соавт. были представлены результаты лечения детей с высоким риском ОЛЛ, получавших лечение по протоколу AIEOP-BFM 2000. Так, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ составили соответственно $58,7 \pm 2,9$ и $70,1 \pm 2,7$ %. Была отмечена одинаковая БСВ и ОВ у больных, получавших дексаметазон или преднизолон во время индукции ремиссии. В группе пациентов с позитивной МОБ 5-летняя БСВ была $44,4 \pm 4,5$ %; с $t(4; 11)$ — $36,4 \pm 14,5$ %; $41,2 \pm 11,9$ % — у больных, не достигших полного ответа к 33-му дню от начала лечения, и $74,6 \pm 3,7$ % — у больных с плохим ответом на кортикостероидную терапию. У детей с отсутствием МОБ к 78-му дню 5-летняя БСВ была $63,4 \pm 7,3$ %. Из 80 пациентов, которым была проведена аллогенная ТГСК, у 68 сохранялась МОБ, или была $t(4;11)$, или не была достигнута полная ремиссия к 33-му дню. 5-летняя БСВ у этой группы больных была незначительно выше, чем у больных с такими же характеристиками, но не подвергшихся алло-ТГСК, — соответственно $51,7 \pm 6,6$ и $44,6 \pm 5,8$ % ($p = 0,72$). Таким образом, лечение больных с высоким риском ОЛЛ по протоколу AIEOP-BFM 2000 оказалось эффективным, особенно для пациентов с плохим ответом на преднизолон, что требует уменьшения токсичности терапии, возможно, за счет прекращения облучения ЦНС. Несмотря на интенсивную химиотерапию и алло-ТГСК, БСВ у детей с сохраняющейся МОБ остается низкой и эти пациенты нуждаются в инновационной терапии.

В сообщении Lynda M. Vrooman и соавт. из США были представлены результаты лечения детей, больных ОЛЛ, по протоколу DFCI-ALL Consortium Protocol 00-01. Основной задачей данного протокола было сравнить лечение групп пациентов, получавших различные кортикостероидные препараты: дексаметазон и преднизолон во время индукции ремиссии, а также различные дозы L-аспарагиназы: фиксированная доза $25\ 000\ \text{ЕД}/\text{м}^2$ и индивидуальная доза в зависимости от фармакокинетики препарата. БСВ

детей, получавших дексаметазон, была достоверно выше, чем у больных, лечившихся преднизолоном, и составила соответственно 90 ± 2 и 81 ± 3 %. Следует упомянуть, что у пациентов, лечившихся дексаметазоном, было достоверно больше случаев асептического некроза головки бедренной кости, особенно в группе детей более старшего возраста (10–18 лет). Введение L-аспарагиназы в индивидуальных дозах было выполнимо, хорошо переносилось и было связано с более высокой БСВ — 90 ± 2 vs 82 ± 3 % ($p = 0,04$).

Не очень удовлетворительные результаты лечения взрослых больных ОЛЛ молодого возраста (от 17 до 40 лет) заставляют применять более интенсивную терапию в этой группе пациентов. Европейские ученые из Голландии и Бельгии для лечения больных ОЛЛ в возрасте до 40 лет применили французский педиатрический протокол FRALLE-2000. В исследование было включено 44 пациента, средний возраст составил 26 лет (диапазон 17–39 лет). Полная ремиссия была достигнута у 91 % пациентов, 2-летняя БСВ и БРВ — 68 и 74 % соответственно. 15 (28 %) пациентов умерли, из них 8 вследствие рефрактерности и раннего рецидива ОЛЛ, 3 — вследствие инфекции, 3 — токсичности и один — из-за реакции «трансплантат против хозяина». Печеночная и почечная токсичность, а также периферическая нейропатия IV–V степени отмечались у 15 % пациентов во время индукции и у 13 % — во время консолидации ремиссии. Тяжелые инфекционные осложнения были у 41 % больных во время индукции и у 39 % — во время консолидации. Таким образом, эти данные показали, что более интенсивный педиатрический протокол хорошо переносился взрослыми больными ОЛЛ молодого возраста. Эти данные могут быть основой для проведения рандомизированного исследования.

Исследование МОБ при ОМЛ так же, как и у больных ОЛЛ, оказалось необходимой процедурой для оценки непосредственного эффекта индукции ремиссии и прогноза заболевания. В докладе Jeffrey Rubnits и соавт. был представлен анализ лечения 212 детей с ОМЛ, получавших два курса индукционной терапии. Терапия состояла из высоких или низких доз цитозина-арабинозида в сочетании с даунорубицином и этопозидом (HD-ADE и LD-ADE соответственно) с дальнейшим применением гемтузамаба озогомацина (ГО) у пациентов с МОБ > 25 %. В процессе исследования ГО назначался и пациентам с МОБ > 1 %. Из

30 детей с сохранявшейся МОБ после LD-ADE в сочетании с ГО у 27 (90 %) была отмечена существенная редукция МОБ и у 13 (43 %) МОБ не определялась. Из 212 детей у 80 % МОБ перестала определяться, а у 95 % была достигнута полная ремиссия после второго курса индукции. Количество полных ремиссий, МОБ, БСВ и ОВ было одинаковым после первого и второго курсов индукции независимо от дозы цитозина-арабинозида. МОБ после первого курса терапии достоверно чаще была негативной у пациентов с core binding factor (CBF) или t(8;21) и inv(16) ($p < 0,0001$) и существенно чаще была позитивной при наличии мутантного гена *FLT3-ITD* ($p = 0,0007$). Несмотря на интенсификацию химиотерапии, 3-летняя БСВ была значительно ниже в группе больных МОБ+, чем МОБ–, после первого курса индукции — 41 и 72 % соответственно ($p < 0,0001$). Также независимым неблагоприятным фактором прогноза оказался ген *FLT3-ITD*, а благоприятным — CBF. Следует отметить, что лечение обладало довольно низкой токсичностью: 8 больных погибли (1 — во время индукционной терапии, 4 — во время полной ремиссии и 3 — после ТГСК). Профилактика инфекционных осложнений проводилась ванкомицином, цiproфлоксацином и вориноксазолом. Таким образом, добавление ГО к терапии детей, больных ОМЛ, с МОБ после индукции ремиссии позволило снизить выраженность МОБ и повысить выживаемость пациентов без увеличения токсичности лечения.

Группа AIEOP из Италии (Andrea Pession и соавт.) представила результаты лечения детей, больных ОМЛ, по протоколу AIEOP AML 2002/01. Больные были стратифицированы на группы стандартного (с химерными генами *AML-ETO*, *CBF-b*, достигшие ремиссии после первого курса индукции) и высокого риска (все остальные пациенты). Лечение состояло из 4 курсов химиотерапии: два курса ICE (идарубицин, цитозин-арабинозид, этопозид), AVE (цитозин-арабинозид и этопозид) и HAM (цитозин-арабинозид и митоксантрон). Больные со стандартным риском получили дополнительный курс химиотерапии, состоявший из цитозина-арабинозида в высокой дозе. Пациенты, включенные в группу высокого риска, подверглись аутологичной или алло-ТГСК в зависимости от наличия полностью совместимого родственного донора. Следует отметить, что детям в возрасте менее 1 года или с мегакариоцитарным лейкозом (M7 по FAB) проводилась алло-ТГСК от аль-

тернативного донора — неродственного или не полностью совместимого родственного донора. Полная ремиссия была достигнута у 82 % пациентов (смерть в индукции — 4,3 %, рефрактерность — 11,7 %). 5-летняя ОВ, БСВ и БРВ были соответственно 70, 55 и 63 %. У больных со стандартным риском 5-летняя ОВ, БСВ и БРВ составляли 97, 78 и 78 %, а с высоким риском — 64, 50 и 60 % соответственно. У детей до года 5-летняя БСВ составила 62 %, а у пациентов с M7-вариантом — 54 %. Была также проанализирована БСВ у больных с наличием и отсутствием мутантного *FLT3-ITD*, которая равнялась 31 и 51 % соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с геном *MLL* 5-летняя БСВ составила 47 %, при этом была выявлена разница БСВ у детей с различными химерными генами, в состав которых входил *MLL*. В группе пациентов с химерными генами *MLL-AF9*, *MLL-AF10*, *MLL-AF6* 5-летняя БСВ была соответственно 51, 30 и 14 %. БСВ у больных, подвергшихся ауто-ТГСК, была 62 %, а алло-ТГСК — 77 %. Практически одинаковая БСВ была у детей, подвергшихся алло-ТГСК от полностью совместимых родственного и неродственного доноров, — 80 и 83 % соответственно. Несколько ниже была 5-летняя БСВ в группе детей, которым была проведена алло-ТГСК от родственного не полностью совместимого донора, — 75 %. Таким образом, на основании результатов использования протокола AIEOP AML 2002/01 доказана необходимость стратификации детей, больных ОМЛ, на группы риска, а также эффективность алло-ТГСК, особенно для больных очень высокого риска, независимо от источника ГСК.

G.J.L. Kaspers и соавт. представили сообщение, посвященное результатам многоцентрового исследования Relapsed AML 2001/01 по лечению детей с рецидивами ОМЛ. В исследование было включено 360 пациентов с рецидивами ОМЛ. С целью достижения повторной ремиссии больные получали 2 курса FLAG (флударабин, цитозин-арабинозид, Г-КСФ). Более 80 % включенных в исследование пациентов были рандомизированы на две группы: 1) применение липосомного даунорубицина (DaunoXome®, DNX), вводимого в дозе 60 мг/м² внутривенно в 1, 3 и 5-й дни; 2) без DNX. Полная ремиссия была достигнута у 62 % пациентов, 4-летняя ОВ составила 35 ± 2 %. Достоверно более высокая 4-летняя ОВ была у детей, достигших ремиссии после первого курса терапии, чем после второго, — 45 ± 3

и 10 ± 3 % соответственно ($p < 0,0001$). Такая же значимость в различиях ОВ была в группе больных с ранним (36 ± 5 vs 5 ± 3 %; $p < 0,0001$) и поздним (53 ± 4 vs 17 ± 7 %; $p < 0,0001$) рецидивами. На 12 % чаще достигалась полная ремиссия после первого курса терапии в группе пациентов, лечившихся FLAG/DNX, чем в группе только FLAG, — 81 vs 69 % ($p = 0,009$). 4-летняя ОВ была несколько выше у больных, получавших DNX, чем не получавших его, — 40 ± 4 и 35 ± 4 % соответственно. Добавление DNX к FLAG способствовало более раннему достижению ремиссии, хотя 4-летняя ОВ не была достоверно выше.

Лечение больных острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) остается большой проблемой, несмотря на довольно удовлетворительные результаты БСВ и ОВ. Последнее время

в медицинской литературе все больше и больше появляется данных о применении триоксид мышьяка во время рецидива ОПЛ для достижения повторной ремиссии. Исследователи из Ирана представили результаты лечения больных с впервые выявленным ОПЛ без полностью транс-ретиноевой кислоты (ATRA) и химиопрепаратов. С 1999 по 2009 г. триоксидом мышьяка $0,15$ мг/кг в режиме монотерапии было пролечено 190 больных ОПЛ (средний возраст 29 лет). Все пациенты, достигшие ремиссии, получили еще четыре 28-дневных курса терапии триоксидом мышьяка. Полная ремиссия была достигнута у $84,7$ % больных, среднее время достижения ремиссии составило 30 дней. 3-летняя БСВ и ОВ были соответственно $71,3$ и 83 % (средняя продолжительность наблюдения — 37 мес.), а 5-летняя — $67,6$ и 72 %. Ранняя

смертность была существенно выше у пациентов с уровнем лейкоцитов более 10×10^9 /л. Таким образом, результаты данного исследования продемонстрировали эффективность триоксид мышьяка у больных с впервые выявленным ОПЛ. Обращает на себя внимание развитие поздних рецидивов и снижение БРВ и ОВ при более длительном наблюдении. Эти данные доказывают необходимость сочетания триоксид мышьяка с химиотерапией, а применение триоксид мышьяка как единственного препарата для лечения больных ОПЛ рекомендуется только у пациентов, которые не смогут перенести химиотерапию. Возможно, использование триоксид мышьяка в сочетании с химиопрепаратами позволит снизить суммарную дозу антрациклинов, а следовательно, и кардиотоксичность.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовили проф. А.Ю. Зарицкий, канд. мед. наук Е.Г. Ломаиа

Данные исследований, посвященных хроническому миелолейкозу (ХМЛ), на ежегодном декабрьском конгрессе ASH в 2009 г. в Новом Орлеане были представлены многочисленными научными трудами в виде докладов, постеров и рефератов (abstract). Они заслуживают пристального внимания.

Для практикующих врачей особый интерес представляли результаты терапии иматинибом (ИМ) и ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) II поколения — нилотинибом и дазатинибом — в разных фазах ХМЛ.

Исследование IRIS, результаты которого были представлены М. Deininger и соавт., продолжает демонстрировать высокую эффективность ИМ у пациентов в ранней хронической фазе (ХФ). К 8 годам наблюдения общая выживаемость (ОВ) остается очень высокой и составляет 85 и 93 % соответственно при учете случаев смерти от любых причин и смерти только от ХМЛ. Между 7 и 8 годами наблюдения у пациентов, продолжавших принимать ИМ, было отмечено всего 3 события: 1 прогрессия в фазу акселерации (ФА) или бластный криз (БК) и 2 случая смерти, не связанных с ХМЛ или приемом препарата. Исследование доказало важное прогностическое значение полного цитогенетического (ПЦО) и большого молекулярного (БМО) ответов: в ФА и/или БК прогрессировали всего 15 (3 %) пациентов, когда-либо достиг-

ших ПЦО, и вообще никто из пациентов, получивших БМО к 12 мес. терапии. Среди пациентов с ПЦО из года в год частота БМО увеличивалась, и к 8 годам терапии ИМ (Гливек) этот показатель достиг почти 90 %. Хотя за время наблюдения терапию прекратило 45 % больных, только в 22 % случаев из-за резистентности к препарату или его непереносимости. Поводом для отмены препарата в остальных случаях были выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) (3 %), смерть пациентов, не связанная с ХМЛ (3 %), а также выход больных из-под наблюдения или отзыв ими информированного согласия (17 %) (Deininger M. et al., abstract No. 1126).

В докладе М. Вассарани широко обсуждались новые рекомендации European LeukemiaNet. Внимание было уделено важности достижения цитогенетического ответа к 3 мес. лечения и стабильности достигнутого БМО. Было отмечено, что негативное прогностическое значение делеции 9q- не было доказано, и она была удалена из перечня факторов риска, а появление клональной эволюции в лейкозных клетках на фоне лечения ИМ было рекомендовано трактовать как неэффективность ИМ. В рутинной клинической практике представляется важным следовать предложенной М. Вассарани и соавт. тактике веде-

ния пациентов в зависимости от ответа на лечение ИМ (оптимальный, субоптимальный или неэффективный) и с учетом фазы ХМЛ. Хотя на фоне терапии ИМ или новыми ИТК в ФА и БК возможно получение не только полного гематологического ответа (ПГО), но и ПЦО, тем не менее в этой группе пациентов (больные в ФА или БК) оправдана более агрессивная тактика ведения — включение алло-ТГСК в план ведения больного.

Своевременная смена терапии в группах пациентов с субоптимальным ответом или неэффективностью ИМ крайне важна. Если для лечения последней группы пациентов предпочтение отдается новым ИТК, при наличии субоптимального ответа по-прежнему нет четких доказательств преимущества новых ИТК перед увеличением дозы ИМ. Повышение дозы ИМ было эффективно при цитогенетическом, но не молекулярном субоптимальном ответе, а также у больных с отсутствием ПГО (Pagnano K. et al., abstract No. 3289; Breccia M. et al., abstract No. 3301; Rajappa S. et al., abstract No. 2203). Продолжаются исследования по сравнению эффективности новых ИТК с ИМ при субоптимальном ответе. Хотя применение нилотиниба у больных с молекулярным субоптимальным ответом на ИМ было эффективным (Yang A. et al., abstract No. 2206), смена терапии у пациентов с ПЦО только на основа-

нии отсутствия БМО все еще считается экспериментальной и в рутинной клинической практике представляется нецелесообразной.

Эффективность ИТК II поколения у больных в ХФ с резистентностью к ИМ или его непереносимостью также остается высокой. В этой группе пациентов частота ПЦО достигает 35–55 % в зависимости от разных факторов риска, среди которых наибольшее значение имеет ответ на предшествующее лечение ИМ (Jabbour E. et al., abstract No. 3296; Koren-Michowitz M. et al., abstract No. 3298; Kantarjian H. et al., abstract No. 3298; Kantarjian H. et al., abstract No. 1129). Вероятность получения ПЦО на фоне терапии как нилотинибом, так дазатинибом оказалась выше у пациентов, достигших какого-либо цитогенетического ответа или хотя бы ПГО при предшествующем лечении ИМ. Еще одним фактором, влияющим на эффективность новых ИТК, могут быть мутации гена *BCR-ABL*. Исследования по-прежнему подтверждают негативное воздействие определенных видов мутаций гена *BCR-ABL*, в первую очередь мутации *BCR-ABL*^{T315I}, на результаты терапии нилотинибом и дазатинибом. Кроме того, на фоне терапии нилотинибом или дазатинибом новые мутации возникают чаще у больных, имеющих до начала лечения резистентные к получаемому препарату мутации, по сравнению с теми, у кого мутаций не было или были нерезистентные мутации (Kantarjian H. et al., abstract No. 3298; Branford S. et al., abstract No. 3282; Shah N. et al., abstract No. 1122; Radich J. et al., abstract No. 1130). Возможно, появление мутации *BCR-ABL*^{T315I} не ухудшает результаты алло-ТГСК. Так, в работе F. Nicolini и соавт. в этой группе пациентов результаты алло-ТГСК в основном зависели от фазы ХМЛ (Nicolini F. et al., abstract No. 645). Важно, что возраст не влияет на эффективность

терапии нилотинибом или дазатинибом. По-видимому, при использовании новых ИТК (нилотиниба и дазатиниба) токсичность также не была существенно выше в группе пациентов старше 60 лет по сравнению с более молодыми больными (Latagliata R. et al., abstract No. 2211; Le Coutre Ph. et al., abstract No. 3286).

Попытка терапии ИМ у больных в ХФ исходно в высоких дозах или в сочетании с препаратами интерферона-альфа (ИФН-α) не привела к существенному повышению результатов лечения по сравнению с монотерапией ИМ в стандартной дозе. По-видимому, это связано с высокой частотой осложнений и необходимостью снижения дозы ИМ или отмены препаратов ИФН-α. Так, при возможности длительного приема ИМ в высокой дозе или терапии ИФН-α результаты были достоверно выше по сравнению с лечением ИМ в дозе 400 мг (Hehlmann R. et al., abstract No. 339; Baccarani M. et al., abstract No. 337; Osborn M. et al., abstract No. 1125; Palandri F. et al., abstract No. 2192; Guilhot F. et al., abstract No. 340).

Обсуждались и другие подходы к терапии пациентов с резистентностью к ИМ — применение омацетаксина (Cortes-Franco J. et al., abstract No. 861; Cortes-Franco J. et al., abstract No. 644; Ayoubi M. et al., abstract No. 2193), данусертиба гидрохлорида (Cortes-Franco J. et al., abstract No. 864), эверолимуса (Minami Y. et al., abstract No. 3277), AP24534 (Cortes J. et al., abstract No. 643). Поиск новых консервативных способов терапии особенно важен для пациентов с резистентностью к ИТК и при наличии мутации *BCR-ABL*^{T315I}, а также при невозможности проведения алло-ТГСК.

Известно, что ИТК не ингибируют ранние гемопоэтические стволовые лейкозные клетки. Поэтому крайне важным представляется изучение способов элиминации остаточных лейкоз-

ных клеток. Предпринимаются попытки воздействия на резидуальные клетки ХМЛ с помощью вакцин (Bocchia M. et al., abstract No. 648; Abruzzese E. et al., abstract No. 2185) или ИФН-α (Burchert A. et al., abstract No. 647).

Крайне интересной представляется терапия нилотинибом или дазатинибом в качестве первой линии больных ХМЛ в ХФ. Результаты лечения нилотинибом в дозе 600–800 мг/сут и дазатинибом 100 мг/сут оказались достоверно выше по сравнению с ИМ как в стандартной, так и в высокой дозе (O'Dwyer M. et al., abstract No. 3294; Rosti G. et al., abstract No. 2205; Cortes J. et al., abstract No. 338; Cortes J. et al., abstract No. 341). Кроме того, уже получены первые результаты многоцентрового рандомизированного исследования по сравнению нилотиниба в дозе 300 мг 2 раза в день и 400 мг 2 раза в день с ИМ в стандартной дозе 400 мг/сут. ПЦО и БМО были выше, а частота прогрессии в ФА/БК — ниже на фоне терапии нилотинибом по сравнению с иматинибом. Так, у больных, получавших нилотиниб по 300 мг 2 раза в день, 400 мг 2 раза в день и ИМ 400 мг в день, частота ПЦО составила 80, 78 и 65 % ($p = 0,0005$), БМО — 44, 43 и 22 % ($p < 0,0001$), а прогрессия в ФА/БК — < 1 , < 1 и 4 % соответственно. Несмотря на высокие результаты лечения новыми ИТК в качестве первой линии у больных ХМЛ в ХФ, данная терапия остается экспериментальной и в рутинной клинической практике не должна применяться.

Таким образом, представленные на конгрессе данные продемонстрировали дальнейший прогресс в терапии ХМЛ, особенно в хронической фазе болезни. Новые ИТК, сочетанная терапия ИМ с другими противоопухолевыми препаратами и новые экспериментальные средства увеличивают надежду на эрадикацию лейкозных клеток с помощью малотоксичной консервативной терапии.

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Подготовил канд. мед. наук Е. А. Никитин

Терапия первой линии

18 февраля 2010 г. FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) официально одобрено применение ритуксимаба в сочетании с флударабином и циклофосфаном в терапии первой

и второй линий больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Зарегистрированный режим предусматривает назначение флударабина в дозе 25 мг/м² и циклофосана в дозе 250 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни. Ритуксимаб назначается в 1-й день цикла. В первом цикле использу-

ется доза 375 мг/м², во всех последующих циклах — 500 мг/м². Всего проводится 6 циклов терапии.

В течение двух десятилетий стандартом терапии соматически сохраненных больных ХЛЛ был флударабин и флударабин-содержащие режимы,

из которых наибольшее распространение получила комбинация флударабина и циклофосфана. Эффективность ритуксимаба в виде монотерапии в режиме, который считался стандартом в начале 2000 г., оказалась не очень высокой: общий ответ у ранее леченных больных, по данным трех исследований, колебался в пределах 13–35 %, полных ремиссий не было. Впрочем, эскалация дозы позволяла добиться ответа у 75 % больных. Но ритуксимаб обладает синергизмом с флударабином, и этому есть подтверждение в клиническом испытании. В 2003 г. J. Byrd и соавт. опубликовали результаты сравнительного исследования, в котором ритуксимаб назначался одновременно с флударабином или после него (CLB-9712). Сочетанное применение ритуксимаба оказалось более эффективным: число полных ремиссий при сочетанном назначении составило 47 %, при последовательном — 28 %. Режим FCR был разработан М. Keating и соавт. в начале 2000 г. в М. D. Anderson Cancer Center. Он оказался чрезвычайно эффективным и нетоксичным. В связи с этим германской группой по изучению ХЛЛ было проведено исследование CLL8, в котором сравнивались режимы FC и FCR (ML17102 Roche). В этом рандомизированном многоцентровом исследовании впервые в истории ХЛЛ продемонстрировано увеличение общей выживаемости. И этот факт был впервые представлен на конгрессе ASH в 2009 г. Результаты исследования CLL8 подробно представлены в обзоре, освещающем 13-ю Международную рабочую конференцию по хроническому лимфолейкозу. Обновленные данные этого исследования представлены в табл. 1.

Флударабин увеличивает общую выживаемость больных ХЛЛ

С момента появления флударабина в конце 1980-х годов «гематологический мир» разделился на консерваторов, предпочитающих лейкеран, и либералов, обсуждающих с пациентом оптимальный выбор терапии и широко

использующих флударабин. Флударабин — первый препарат, который позволял получать полные ремиссии при ХЛЛ. Лечение флударабином проводится с понятной целью и хорошо определенным моментом окончания лечения: 6 циклов, или полная ремиссия, или тяжелая токсичность. В отношении лейкерана этого сказать нельзя, длительность терапии неопределенна. При всех клинических преимуществах флударабина дискуссия не могла быть разрешена, поскольку до CLL8 ни в одном рандомизированном исследовании не было показано увеличения продолжительности жизни больных. Но так ли это на самом деле?

Cancer and Leukemia Group B (CALGB) представлены отдаленные результаты сравнения флударабина, лейкерана и их комбинации (межгрупповое исследование C9011). В исследование было включено 509 пациентов. Исследование «Флударабин + лейкеран» было закрыто из-за токсичности, и больше эту комбинацию никто не испытывал, поэтому сравнение проводилось между флударабином и лейкераном. Спустя почти 20 лет после того, как было начато это легендарное исследование, д-р К. Rai сообщил, что монотерапия (!) флударабином увеличивала продолжительность жизни больных ХЛЛ. Медиана общей выживаемости у больных, получавших флударабин, составила 63 мес., у получавших лейкеран — 59 мес. ($p = 0,04$). Цифры не впечатляют, но кривые начинают расходиться только после 6-го года наблюдения, и с годами это различие не пропадает. В оригинальной работе, опубликованной при медиане срока наблюдения 5 лет, различий в общей выживаемости нет. Это несколько странно, поскольку различия в выживаемости на столь поздних сроках могут отражать эффективность других вариантов лечения, которые проводились пациентам. В исследовании приведена частота вторичных опухолей и синдрома Рихтера. Флударабин не приводит к увеличению частоты развития синдрома Рихтера. Радикальное отличие получено по частоте вторичных миело-

идных лейкозов, которые наблюдались чаще всего у больных, получавших флударабин в сочетании с лейкераном. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение частоты вторичных опухолей и синдрома Рихтера у больных, получавших терапию в исследовании C9011

Показатель	Препарат		
	F	Chl	F + Chl
Число больных	179	193	137
Вторичные эпителиальные опухоли, л	9	11	7
Вторичные миелоидные лейкозы, л	1	0	6
Синдром Рихтера, лимфома Ходжкина, миелома, волосатоклеточный лейкоз, л*	18	18	17

* Данные по отдельности не приводятся.

Последнее наблюдение объясняет, почему в США чрезвычайно активно дискутируется вопрос о необходимости циклофосфана в режиме FCR. Наличие алкилирующего препарата в схеме увеличивает токсичность и потенциально увеличивает риск вторичных миелоидных лейкозов. Синергизм ритуксимаба показан только в отношении флударабина. Зачем нужен циклофосфан? Сравнений режимов FCR и FR нет, и едва ли они появятся с учетом динамики развития клинических испытаний при ХЛЛ. Следует отметить, что режим FC значительно превосходит по эффективности монотерапию флударабином по результатам трех клинических испытаний.

CALGB также представлены отдаленные результаты уже упоминавшегося исследования CLB-9712, в котором сравнивалось одновременное и последовательное назначение флударабина с ритуксимабом. Различий в общей выживаемости при медиане срока наблюдения 7 лет не получено.

Бендамустин + ритуксимаб у первичных больных (исследование CLL2M)

Интересно, что в группе больных, получавших FCR в рамках исследования CLL8, редукция доз была проведена в 49 % случаев (!). Очевидно, что выдерживать сроки проведения режима FCR непросто. Возможно ли применение менее токсичных, но сопоставимых по эффективности комбинаций? Исследователями из Германии проводится многоцентровое исследование II фазы комбинации бендамустин + ритуксимаб (CLL2M). Бендамустин — гибридный препарат, сочетающий в себе свойства алкилирующего препарата за счет мехлорэтаминовой группы (мустарген) и ан-

Таблица 1. Ключевые результаты исследования CLL8

Показатель	Режим		p
	FCR	FC	
Число больных	404	396	
Полная ремиссия	44,1 %	21,8 %	< 0,001
Общий ответ	95,1 %	88,4 %	
Медиана беспрогрессивной выживаемости	32,8 мес.	51,8 мес.	< 0,001
Общая выживаемость при сроке наблюдения 37,7 мес.	84,1 %	79 %	
Летальные исходы	65 (16,1 %)	86 (21,7 %)	
Нейтропения	33,7 %	21 %	< 0,001

тиметаболита за счет бензимидазольного кольца. Препарат был разработан в Восточной Германии еще в 1960-е годы.

Обоснованием к сочетанному использованию ритуксимаба и бендамустина послужил синергизм этих препаратов *in vitro*, продемонстрированный в экспериментах с первичными культурами клеток В-ХЛЛ. Комбинация BR оказалась эффективной и у ранее леченных больных ХЛЛ, о чем пойдет речь далее. С марта 2007 г. по сентябрь 2008 г. в исследование было включено 117 первичных больных. Бендамустин назначали в дозе 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни, ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в первом цикле и 500 мг/м² в последующих циклах. Циклы повторялись каждые 28 дней, всего проводилось 6 циклов. К моменту публикации в декабре 2009 г. доступны данные по всем 117 больным (медиана возраста 64 года), данные по токсичности доступны для 583 циклов. Медиана срока наблюдения за больными составила 15,4 мес. 11,1 % имели стадию А по Binet, 41 % — стадию В и 47,9 % — стадию С. В среднем пациенты получили по 5 циклов терапии. Анемия III–IV степени наблюдалась в 4,9 % циклов, лейкопения III–IV степени — в 14,6 %, нейтропения III–IV степени — в 6,5 % и тромбоцитопения — в 6,1 % циклов. Инфекционные осложнения III степени тяжести и выше наблюдались в 5,1 % циклов. Смертность, связанная с лечением, составила 2,6 %: 1 больной умер от пневмонии, 1 — от сепсиса и 1 — от печеночной недостаточности после суицидальной попытки антигистаминным препаратом. Общий ответ на терапию составил 90,9 %, полные ремиссии были получены у 36 (32,7 %) больных. Нодулярные частичные ремиссии зарегистрированы у 3 (2,7 %) пациентов, частичные ремиссии — у 61 (55,5 %), стабилизация — у 9,1 % пациентов, прогрессии не было ни у кого. При медиане срока наблюдения 18 мес. 75,8 % больных остаются в полной ремиссии, медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) не достигнута. Минимальная остаточная болезнь (МОБ) в крови не определялась после завершения терапии у 29 из 50 пациентов, у которых исследование было проведено. Эрадикация МОБ в костном мозге достигнута у 7 из 25 больных. Общий ответ у пациентов с делецией 11q и трисомией 12 составил около 90 %, в то время как у больных с делецией 17p — 42,9 %.

Таким образом, режим BR обладает сопоставимой эффективностью, но существенно менее токсичен по сравнению с FCR. В CLL8 нейтро-

пения III–IV степени наблюдалась в 33,7 % случаев (см. табл. 1). В исследовании GOELAMS, сравнивающим FCR и FCCAM, частота нейтропении в группе FCR составила 79 %, поскольку не было эффективной схемы редукции доз (исследование представлено в обзоре, посвященном 13-й Международной конференции). Режим BR вызывает нейтропению всего у 6,5 % больных (!). В настоящее время германской группой проводится масштабное исследование CLL10, в котором сравниваются режимы FCR и BR у соматически сохраненных больных.

Существует ли альтернатива ритуксимабу в комбинации с FC?

Офатумумаб — новое моноклональное антитело к CD20, которое связывается с другим по сравнению с ритуксимабом эпитопом CD20. W. Wierda и соавт. представлены результаты рандомизированного сравнения двух разных доз офатумумаба — 500 и 1000 мг — в сочетании с режимом FC у первичных больных. В исследование включен 61 пациент. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Сравнение эффективности офатумумаба в дозе 500 и 1000 мг в сочетании с FC (FCO) при ХЛЛ

Характеристика	Офатумумаб 500 мг	Офатумумаб 1000 мг
Число больных	31	30
Возраст, лет (диапазон)	56 (38–73)	56 (38–72)
Стадия С	26 %	40 %
Полная ремиссия	32 %	50 %
Общий ответ	77 %	73 %

Общий ответ одинаков, но число полных ремиссий у больных, получавших офатумумаб в дозе 1000 мг, выше. Частота нейтропении III–IV степени также была выше: 60 % при дозе 1000 мг и 35 % при дозе 500 мг. Интересно, окажется ли режим FCO эффективнее режима FCR и будет ли проведено непосредственное сравнение такого рода. Проблема в том, что офатумумаб и ритуксимаб используются в разных дозах. Частота полных ремиссий при использовании FCR составляет 44 %, при FCO — 50 %, но число участников слишком мало, чтобы делать выводы. Самый важный результат в том, что FCO не токсичнее FCR. По-видимому, по результатам данного исследования FCO будет активно тестироваться в рамках больших международных исследований.

Терапия рефрактерности

Офатумумаб был зарегистрирован FDA по показанию «лечение больных

ХЛЛ с рефрактерностью к флударабину и алемтузумабу», поскольку общий ответ на монотерапию (!) офатумумабом в этой группе больных составил 58 %. Офатумумаб в этом исследовании назначался в дозе 2 г на введение, еженедельно. Показано, что чем выше сывороточная концентрация офатумумаба, тем больше вероятность достижения хорошего ответа и более длительной ремиссии.

Терапия рецидивов

Д-р Thomas Elter представил результаты исследования CAM314, в котором сравнивалась монотерапия флударабином и комбинация флударабина и алемтузумаба у больных с рецидивами. Это исследование отличается от множества других, посвященных алемтузумабу, тем, что в нем обсуждалась не токсичность препарата, а его положительное влияние на результаты лечения. По-видимому, это объясняется умеренным и очень удачным дизайном. В исследовании несколько изменен способ назначения алемтузумаба: после эскалации он назначался в дозе 30 мг подкожно в 1, 2 и 3-й дни, сразу после введения флударабина в дозе 30 мг/м². В другой группе пациенты получали флударабин по 25 мг/м² 5 дней. Циклы проводились каждые 28 дней, всего 6 циклов. Всего было включено 335 пациентов (FluCam *n* = 168 и Flu *n* = 167); 37 % больных имели стадии III–IV, медиана возраста — 60 лет. Медиана числа вариантов терапии в анамнезе — 1.

6 циклов FluCam получило 60 % больных, 6 циклов флударабина — 64 %. Медиана БПВ в группе FluCam составила 29,6 мес., в группе флударабина — 20,7 мес. (*p* = 0,005). Максимальные отличия были получены у больных с цитопениями (в стадии заболевания III–IV): 26,1 мес. в группе FluCam и 12,1 мес. в группе флударабина (*p* = 0,003). Здесь уместно вспомнить, что этот факт приходит в противоречие с тем, что мы обычно наблюдаем: результаты у пациентов с цитопениями, как правило, хуже. Так, в исследовании CLL8 предполагалось, что максимальные различия будут получены именно в стадии С, но все оказалось в точности наоборот: у больных в стадии С различия между FC и FCR были минимальны. Причины этого неясны. Возможно, кэмпас особенно эффективен в ситуации цитопении. Возможно, что в группе с цитопениями оказалось больше больных с неблагоприятными цитогенетическими аберрациями. Основные результаты CAM314 представлены в табл. 4.

Таблица 4. Основные результаты исследования CAM314

Показатель	FluCam	Флударабин
Число больных	168	167
Общий ответ	84,8 %	67,9 %
Полная ремиссия	30,4 %	16,4 %
Число смертей при медиане срока наблюдения 17 мес.	37	41
Тромбоцитопения III–IV степени	18 %	22 %
Нейтропения III–IV степени	60 %	66 %
Анемия III–IV степени	13 %	22 %
Фебрильная нейтропения III–IV степени	3,7 %	3,6 %
Инфекции (все)	47 %	35 %
Клинически манифестная CMV-инфекция	8 %	0 %

Частота цитомегаловирусной (CMV) инфекции невысока. Это может объясняться тем, что все пациенты получали профилактику триметопримом/сульфаметоксазолом и фамцикловиrom, пока число кле-

ток CD4+ не стало более 200/мкл, а также под мониторингом CMV-инфекции.

Это исследование опять возвращает нас к теме алкилирующего препарата в схеме. Режим FC-Cam, который испытывался в исследовании GOELAMS, оказался слишком токсичным, исследование было завершено раньше срока из-за токсичности, как не раз бывало с алемтузумабом. Устранение циклофосфана во FluCam привело к снижению токсичности до приемлемого уровня, причем в период рецидива. Частота ремиссий при использовании схемы FluCam сопоставима с таковой в исследовании REACH (FCR vs FC у больных с рецидивами). Оптимальное время применения кэмпаса при ХЛЛ — рецидив, в особенности рефрактерный рецидив. Возможно, что FluCam — один из удачных способов назначения кэмпаса при рецидивах ХЛЛ.

Таким образом, сегодня появляется все больше и больше препаратов, демонстрирующих активность при ХЛЛ. В 2007 г. на Российском онкологическом конгрессе проф. М.А. Волкова представила концептуальную лекцию: «Терапия хронического лимфолейкоза: как не утонуть в море современных возможностей». И действительно, за последние 10 лет арсенал лекарственных препаратов радикально увеличился. Помимо бендамустина, ревлимида, офатумумаба и люмиликсимаба при ХЛЛ испытывается более двух десятков новых соединений. Установление эффективности и токсичности и поиск оптимального способа применения этих препаратов требуют кооперированного взаимодействия исследовательских групп. Чем более упорядочен и лаконичен будет научный поиск, тем быстрее мы научимся излечивать хронический лимфолейкоз.

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Подготовил канд. мед. наук Ю.М. Кучма

Образовательная программа 51-го конгресса ASH по неходжкинским лимфомам открывалась лекцией Elaine S. Jaffe (Национальный институт рака, США) под названием «Классификация лимфом ВОЗ 2008 г.: значение для клинической практики и будущих исследований».

В 2008 г. Международное агентство по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) выпустило 4-е издание классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, в создании которой участвовало 138 авторов и два клинических консультативных комитета, состоявших из 62 клинических специалистов. Как и в 3-м издании, работа координировалась Европейской ассоциацией гематопатологов и Обществом гематопатологов. Лекция посвящена изменениям в классификации лимфом, ставшим результатом новых идей по совершенствованию определения гетерогенных или неоднозначных категорий болезней. Области изменения связаны с несколькими дискретными темами: 1) более широкое признание ранних или *in situ* поражений, которые заставляют нас определить самые ранние ступени опухолевой трансформации; 2) признание возраста как определяюще-

го признака некоторых заболеваний и у молодых, и у пожилых лиц; 3) дальнейшее признание местно-специфического воздействия на определение болезни; 4) признание пограничных категорий, при которых современные морфологические, иммунофенотипические и генетические критерии не дают четкого разграничения между существующими нозологическими единицами.

4-е издание классификации содержит некоторые предварительные единицы, для которых отсутствуют достаточные клинические или биологические данные, что ведет к неопределенности в диагностических критериях. Остаются проблемы в стратификации и субклассификации основных групп болезней, включая фолликулярную лимфому (follicular lymphoma, FL) и диффузную В-крупноклеточную лимфому (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL). Геномные и генетические исследования заставили существенно пересмотреть идентификацию биологических и клинических подгрупп. Тем не менее авторы пришли к выводу, что применение этих данных в клинической практике на постоянной основе было преждевременным, т. к. многие из ответствующих методов пока еще не всегда доступны. Тематический подход к периферическим Т-клеточным лим-

фомам (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) остается неизменным. Некоторые заболевания определяются на основании клинических, патологических, иммунофенотипических или генетических параметров, а остальные предварительно сосредоточены в PTCL без дополнительного уточнения (not otherwise specified, NOS). В классификации 2008 г. имеются незначительные изменения в терминологии, отражающие наше лучшее понимание нозологических форм и их взаимосвязь с иммунной системой. Например, авторы пришли к выводу о том, что определение «В-клеточная» уже не требуется для нодальной, экстра-нодальной или селезеночной лимфомы маргинальной зоны (marginal zone lymphoma, MZL), т. к. не существует Т-клеточных новообразований маргинальной зоны. Аналогично этому определение «В-клеточный» ранее было исключено из названия хронического лимфолейкоза (chronic lymphocytic leukemia, CLL). Названия для лимфоидных новообразований из клеток-предшественников также были упрощены для устранения избыточности. Определение «из предшественников» больше не требуется ни для В-, ни для Т-лимфобластного лейкоза/лимфомы, поскольку термин «лимфобластная» сам несет этот смысл.

Ранние события в лимфоидной неоплазии — пограничный этап злокачественности

Многоступенчатый путь онкогенеза имеет параллели в большинстве систем и органов, лучше всего он документирован в эволюции аденокарциномы толстой кишки. Гистологическая прогрессия служит хорошо распознаваемым признаком многих лимфоидных новообразований, но ранние события в лимфоидной неоплазии трудно распознать. Лимфоидная система исторически не признает «доброкачественных новообразований» — факт, который может быть связан с циркуляцией лимфоидных клеток. Классификация ВОЗ 2008 г. касается проблемы клональной экспансии В- и Т-клеток, которые проявляют ограниченный потенциал гистологической или клинической прогрессии.

Использование проточной цитометрии на регулярной основе привело к признанию того, что популяция моноклональных CD5+ В-клеток может быть выявлена у здоровых родственников пациентов с CLL и у 3 % здоровых лиц в возрасте старше 40 лет. Многие из этих клонов имеют генетические отклонения, связанные с CLL, включая делецию 13q14 и трисомию 12, аналогичные изменениям при спорадическом CLL. Тем не менее лишь небольшой процент из этих пациентов (менее 2 % в год) прогрессирует до клинически значимого CLL. Это состояние было названо моноклональным В-клеточным лимфоцитозом (monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL), и его следует отличать от CLL. Минимальные диагностические критерии для диагноза CLL были изменены: требуется не менее $5 \times 10^9/\text{л}$ моноклональных В-клеток в периферической крови или доказательство вовлечения экстрамедуллярной ткани. Уровень ниже этого порога считается MBL. Установлено, что большинство пациентов, у которых в конечном итоге был диагностирован CLL, проходят через длительный продормальный этап с подтвержденным циркулирующим клоном, обнаруженным за много лет до диагноза. Таким образом, отличие MBL от CLL является одним из основных практических выводов, т. к. мы нуждаемся в любых проверенных биологических параметрах, которые могут отличить MBL от CLL или определить, какие пациенты будут прогрессировать до клинически значимого заболевания более быстрыми темпами. Чтобы сократить пересечение между MBL и CLL, отдельные авторы предлагают увеличить диагностический критерий до $11 \times 10^9/\text{л}$ В-клеток.

Другой проблемой в определении лимфомы служат ранние события при FL. До 70 % нормальных здоровых взрослых лиц имеют циркулирующие клональные В-клетки памяти с t(14;18) (q32;q21), однако предполагается, что эти клетки не имеют других генетических изменений, необходимых для развития злокачественного процесса. Есть мнение, что тканевым эквивалентом этого процесса является FL *in situ*, также называемая интрафолликулярной неоплазией в классификации ВОЗ. Эти очаги часто обнаруживаются случайно. Они включают в себя изолированные рассеянные фолликулы, колонизированные моноклональными с t(14;18) В-клетками с гиперэкспрессией BCL2 и CD10 в остальном не пораженном лимфоузле. В редких случаях очаг FL *in situ* может быть обнаружен в лимфоузлах, вовлеченных клональным независимым процессом. Дальнейшие исследования находят признаки FL в другом месте примерно у 50 % пациентов, но у остальных 50 % прогрессии до FL не происходит. Задача состоит в том, чтобы отличить случай истинной FL *in situ* от лимфоузлов с частичным вовлечением FL в связи с естественным распространением этого заболевания. В случаях частичного вовлечения FL многие или большинство фолликулов вовлечены, но определяющие критерии для этого различия отсутствуют.

Подобным состоянием считается и локализованная FL, представленная малыми полипами в двенадцатиперстной кишке. Эти дуоденальные FL редко, если вообще когда-либо, прогрессируют до нодальной или системной болезни. Клетки дуоденальной FL экспрессируют кишечные homing-рецепторы, которые могут сохранять клональные В-клетки в пределах слизистой оболочки кишечника. Аналогичная *in situ* форма лимфомы из клеток мантии была описана в нескольких отдельных случаях, хотя очень мало известно о клиническом исходе этого состояния. Существуют и другие ситуации, при которых встречается клональная пролиферация с ограниченным потенциалом клинической агрессивности. Этот феномен иллюстрируется запускаемой вирусом Эпштейна—Барр (Epstein-Barr virus, EBV) В-клеточной пролиферацией, возникающей в случаях иммунодефицита, но также относится к ранним экстранодальным лимфомам маргинальной зоны (MALT) желудка, не имеющим вторичных генетических повреждений. Появление этих лимфом зависит от продолжающейся антигенной стимуляции *Helicobacter pylori*, и они могут регрессировать от одной только антибиотикотерапии. При Т-клеточном

системном лимфоматоидном папулезе (lymphomatoid papulosis, LYP) часть первичных кожных CD30+ Т-клеточных лимфопролиферативных расстройств является клональной Т-клеточной пролиферацией, которая также имеет ограниченный злокачественный потенциал.

3-е издание классификации ВОЗ включало категорию В-клеточной или Т-клеточной пролиферации неопределенного злокачественного потенциала. Эта категория охватывала такие состояния, как LYP или лимфоматоидный гранулематоз, при которых может наблюдаться спонтанная регрессия. Однако было принято решение о ликвидации этой категории, т. к. более широкий взгляд на лимфоидные злокачественные новообразования показывает, что при многих хорошо распознаваемых нозологических формах встречаются пролиферации неопределенного злокачественного потенциала. Это особенно актуально для некоторых лимфом детского возраста, о чем будет сказано ниже. Долг патологоанатома и клинициста — быть в курсе спектра болезни и вести каждый случай надлежащим образом, принимая во внимание биологические и клинические факторы.

Возраст как ключевая черта при определении болезни

Классификация ВОЗ 2008 г. использует возраст пациента как определяющую черту в числе вновь включенных характеристик болезни. Например, в категориях FL и узловых MZL есть отдельные варианты, которые представлены почти исключительно в детской возрастной группе и отличаются от взрослых вариантов клинически и биологически. Детский вариант FL обычно представлен локализованным заболеванием и высокой гистологической степенью дифференцировки. При этих лимфомах отсутствуют транслокации BCL2/IGH и не экспрессируется протеин BCL2. Они могут локализоваться в лимфоузлах или экстранодальных тканях (яичко, ЖКТ, кольцо Вальдейера). Детская FL имеет хороший прогноз, оптимальное ведение еще не определено. Сложной областью диагностики являются редкие случаи реактивной фолликулярной гиперплазии у детей, которые содержат клональные популяции CD10+ В-клеток зародышевого центра и еще не прогрессировали в явную лимфому.

Узловые MZL у детей, моноклональные на иммунофенотипическом и генетическом уровнях, также имеют низкий риск прогрессии. Большинство пациентов выявляются в I стадии болезни и имеют низкий риск рецидива после неагрессивной терапии. Дет-

ские узловые MZL зачастую связаны с выраженной фолликулярной гиперплазией и изменениями, напоминающими прогрессивную трансформацию зародышевых центров, отличие от детской FL порой проблематично. Поскольку не существует молекулярного маркера для узловых MZL взрослых, сведения о биологических основах этого заболевания недостаточны. Детская MZL относительно чаще встречается у мальчиков в отличие от MZL взрослых, преобладающей у женщин.

Классификация 2008 г. признает две редкие EBV-ассоциированные Т-клеточные болезни, которые встречаются почти исключительно у детей, прежде всего азиатского происхождения, но также наблюдаются в этнических популяциях Мексики, Центральной и Южной Америки. Это системное EBV+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детей и лимфома, подобная изменениям после вакцинации от оспы. Оба типа поражения были включены под воздействием широко обсуждаемой хронической активной EBV-инфекции в японской литературе и происходят из EBV+ клональных Т-клеток. Лимфома, подобная вакцинации от оспы (Hydroa vacciniforme-like lymphoma), имеет хроническое и длительное клиническое течение с ремиссиями, часто в зимние месяцы. Она может разрешиться самостоятельно в зрелом возрасте или переходить в более системные и агрессивные заболевания. Системное EBV+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детей весьма агрессивно, выживаемость измеряется неделями или месяцами и обычно связана с гемофагоцитарным синдромом.

В противоположность этому некоторые заболевания наиболее часто возникают в пожилом возрасте, такие как EBV+ DLBCL пожилых лиц, которые, скорее всего, возникают из-за ослабления иммунного контроля. Эти лимфомы клинически агрессивные и чаще имеют экстранодальную, а не узловую локализацию. Опухолевые клетки могут имитировать клетки Ходжкина/Рид—Штернберга и отличаются плеоморфизмом, с более широкими изменениями в морфологии, чем обычно наблюдаемые при классической лимфоме Ходжкина (classical Hodgkin lymphoma, CHL). Для них характерен некроз и воспалительный фон. EBV+ DLBCL пожилого возраста следует отличать от реактивной гиперплазии, связанной с EBV, также встречающейся у пожилых лиц, которая обычно имеет благоприятный исход со спонтанной регрессией у большинства пациентов.

Агрессивные В-клеточные лимфомы и пограничные злокачественные новообразования

В течение последних 20 лет наблюдается более широкое признание морфологического и иммунофенотипического перекрытия между CHL и некоторыми В-крупноклеточными лимфомами — как правило, первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBL) и нодулярным склерозом медиастиальной классической лимфомы Ходжкина (NSCHL). Использование профиля экспрессии генов подтвердило биологическую взаимосвязь. Описаны случаи PMBL, следующие за CHL, и наоборот, а также другие случаи, при которых обе лимфомы присутствовали в одной и той же опухолевой массе. Примечательно, что оба новообразования встречаются у молодых взрослых и вовлекают средостение. В большинстве биопсий тот или иной диагноз может быть установлен, но в некоторых случаях лимфома демонстрирует переходные черты, которые не укладываются в традиционные диагностические наборы, эти опухоли были названы лимфомами серой зоны. Классификация ВОЗ 2008 г. признает предварительную категорию В-клеточных новообразований с чертами, промежуточными между DLBCL и CHL. Эти опухоли встречаются преимущественно у молодых мужчин и протекают более агрессивно, чем PMBL или NSCHL. Существуют и другие случаи, в которых диагноз между DLBCL и CHL является сложной задачей. Например, некоторые EBV-ассоциированные В-клеточные лимфомы могут иметь черты, которые очень похожи или имитируют CHL. Пограничную категорию следует использовать с осторожностью, она уместна лишь в тех случаях, когда дифференциация между CHL и DLBCL не представляется возможной.

Классификация ВОЗ 2008 г. выделяет группу В-клеточных лимфом высокой степени злокачественности, которые не всегда легко классифицировать как лимфому Беркитта (Burkitt lymphoma, BL) или DLBCL. Эта предварительная категория называется В-клеточной лимфомой неклассифицированной, с чертами, промежуточными между DLBCL и BL. Эти редкие лимфомы встречаются преимущественно у взрослых и имеют фенотип зародышевого центра, который напоминает BL, но демонстрирует атипичные для BL цитологические особенности. В эту категорию включены также случаи с транслокациями *MYC* и *BCL2* («двойной удар»). Хотя профиль экспрессии

генов может показать сходство с классической BL, другие данные, в т. ч. очень агрессивное клиническое течение, поддерживают разделение с BL.

В классификации ВОЗ 2008 г. удалена вариантная категория «атипичная BL», которая была в классификации 2001 г. Так, случай с типичным фенотипом BL (CD20+, BCL6+, CD10+, BCL2–) и генотипом (так называемый *MYC*-simple при отсутствии других крупных цитогенетических аномалий) может быть классифицирован как BL, даже если есть некоторая цитологическая изменчивость в морфологии опухолевых клеток. Кроме того, некоторые типичные случаи DLBCL с очень высокой ростовой фракцией не должны включаться в эту промежуточную группу. Следует отметить, что транслокация *MYC* не обязывает диагностировать BL или пограничную категорию и что она может быть найдена в некоторых типичных случаях DLBCL. Таким образом, окончательный диагноз основывается на интеграции морфологических, иммунофенотипических и молекулярных данных.

Другие изменения в классификации агрессивных В-клеточных лимфом признают важность места развития или клинических факторов в определении вариантов DLBCL. Это касается подтипа EBV+ DLBCL пожилых. DLBCL, связанная с хроническим воспалением, является иной EBV+ DLBCL, возникающей в отдельных клинических условиях, чаще всего в связи с длительным пиотораксом, а также в других случаях длительного хронического воспаления, таких как хронический остеомиелит или реакция на металлические имплантаты в суставе или кости. Другие местно-специфические категории — первичная DLBCL центральной нервной системы (CNS) и первичная кожная DLBCL, ножной тип. Интересно, что ножной тип первичной кожной DLBCL в большинстве случаев демонстрирует профиль экспрессии генов активированных В-клеток. Можно ожидать, что в будущем биологические и генетические параметры, а не клинические признаки могут составить подробную классификацию DLBCL. Однако клинические признаки остаются важными в клиническом ведении. Кроме того, первичная DLBCL CNS имеет отличительный профиль экспрессии генов, который оправдывает ее как отдельную единицу.

После разделения конкретных новых подтипов DLBCL все еще остается большая группа DLBCL, для которых отсутствуют патологические характеристики для дальнейшей их стратифи-

кации по прогнозу и ответу на терапию. Они обозначаются как DLBCL без дополнительного уточнения (not otherwise specified, NOS). Стратификация согласно профилю экспрессии генов на тип из В-клеток зародышевого центра (GCB) по сравнению с типом из активированных В-клеток (ABC) доказала прогностическое значение. Однако подтипы GCB и ABC не были официально включены в классификацию по причине 1) недоступности профиля экспрессии генов в качестве обычных диагностических тестов и 2) несовершенной корреляции иммуногистохимических суррогатных маркеров с генными исследованиями. Более того, эти обозначения еще не влияют прямо на терапию, хотя недавние исследования показывают, что ABC- vs GCB-лимфомы будут демонстрировать разную чувствительность к определенным лекарственным средствам. Дальнейшая разработка целенаправленной терапии и признание дополнительных маркеров клинического течения, скорее всего, приведет к изменениям этой категории.

Несколько агрессивных В-клеточных лимфом имеет иммунофенотип, напоминающий стадии дифференцировки плазматической клетки. К ним относятся плазмобластная лимфома, ALK+ В-крупноклеточная лимфома и HHV-8 ассоциированные злокачественные новообразования (первичная лимфома, связанная с выпотом, и В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с мультицентрической болезнью Castleman). Большинство случаев плазмобластной лимфомы связано с EBV и возникают при наличии иммунодефицита, обычно при ВИЧ-инфекции, а также в пожилом возрасте.

Фолликулярная лимфома: сколько степеней? сколько единиц?

Классификация FL была предметом оживленных дискуссий как среди авторов, так и среди участников клинического консультативного комитета. FL традиционно классифицировались в зависимости от доли центробластов и разбиты на три степени. Однако большинство исследований показывает плохую воспроизводимость. Кроме того, клиническое значение разделения степеней 1 и 2 было поставлено под сомнение из-за минимальных различий в исходах при длительном сроке наблюдения. Классификация ВОЗ 2008 г. обозначает случаи с несколькими центробластами как «FL степени 1–2 (низкая степень злокачественности)», не требует и не рекомендует дальнейшее разделение.

FL степени 3 делится на категории 3А и 3В на основании отсутствия centroцитов в последней категории. Несколько исследований выявило биологические различия между этими двумя подтипами, при этом большинство случаев FL степени 3В было более тесно связано с DLBCL на молекулярном уровне. Однако в клинической практике разделение степеней 3А и 3В может быть сложной и до сих пор несовершенной дифференциацией двух вариантов. Диффузные районы в любой FL степени 3 должны быть обозначены как DLBCL (из FL) и чаще всего наблюдаются при степени 3В. Дальнейшие исследования могут привести к более точному разграничению случаев степени 3 на действительно принадлежащие к FL и те, которые представлены интрафолликулярным вариантом DLBCL типа GCB (зародышевого центра).

Детская и кишечная FL уже были упомянуты в качестве особых вариантов. При детской FL отсутствует связь с t(14;18). Первичная кожная лимфома из фолликулярного центра (primary cutaneous follicle center lymphoma, PCFCL) теперь выделена в качестве отдельной нозологической единицы, в то время как она считалась вариантом FL в издании 2001 г. Примечательно, что PCFCL может содержать большую долю крупных В-клеток, включая большие centroциты и центробласты. Транслокация (14;18) встречается редко, и большинство случаев *BCL2*-негативные. Распространение за пределы кожи наблюдается редко, и прогноз, как правило, благоприятный.

Периферические Т-клеточные лимфомы: проблемы остаются

PTCL NOS остается категорией «мусорной корзины», аналогичной DLBCL NOS. В большинстве случаев отсутствуют отличительные генетические или биологические изменения и прогностические модели, полагаются в основном на клинические признаки или производные факторы, такие как пролиферация. Тем не менее был достигнут прогресс в понимании ряда подразделений PTCL. Было показано, что ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома имеет тесную взаимосвязь с T_{FH} -клеткой зародышевого центра, а фолликулярный вариант PTCL NOS имеет аналогичный фенотип, хотя отличается генетически и клинически. Большинство узловых PTCL выявляются связанными с эффекторными Т-клетками.

Классификация ВОЗ 2008 г. применяет более строгие критерии к диагностике Т-клеточной лимфомы, связанной

с энтеропатией (enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL). Различные PTCL могут проявляться энтеропатией и не все из них связаны с целиакией. Например, вовлечение кишечника может наблюдаться при экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме и некоторых γ/δ Т-клеточных лимфомах. Чтобы диагностировать EATL, нужно иметь свидетельство целиакии, будь то на генетическом уровне с соответствующим HLA-фенотипом или гистологически в прилегающей невовлеченной слизистой оболочке кишечника. В классификацию введен также вариант EATL, который называется мономорфным вариантом EATL или типом II. Эти случаи имеют некоторые отличительные иммунофенотипические и генотипические особенности. Опухолевые клетки CD8+, CD56+ и MYC-амплификация были показаны в части случаев. Мономорфный вариант встречается при целиакии, но также случается спорадически.

Анапластическая крупноклеточная лимфома (anaplastic large cell lymphoma, ALCL), ALK-положительная считается отдельным заболеванием, которое следует отличать от предварительной единицы ALCL, ALK-отрицательной. Более серьезные дебаты проводились вокруг решения разделить случаи ALK– ALCL от PTCL NOS. Жесткие морфологические и иммунофенотипические критерии необходимы для диагноза ALK– ALCL, т. к. CD30 может быть выражен в различных подтипах PTCL, а CD15 может быть отрицательным в CHL.

Были представлены три новых варианта первичных кожных PTCL: первичная кожная γ/δ Т-клеточная лимфома, а также предварительные категории: первичная кожная CD4+ Т-клеточная лимфома из малых/средних клеток и первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ цитотоксическая Т-клеточная лимфома. Кожные γ/δ Т-клеточные лимфомы имеют различный гистологический и клинический спектр и могут демонстрировать паникулитоподобный характер. Однако эта болезнь имеет гораздо худший прогноз, чем подкожная паникулитоподобная Т-клеточная лимфома, которая определяется как лимфома исключительно фенотипа α/β в классификации ВОЗ 2008 г.

Заключение

Классификация ВОЗ 2008 г. является продолжением успешного международного сотрудничества между патологами, биологами и клиницистами, работающими в области онкогематологии.

гии. Классификация 2001 г. была быстро принята для клинических испытаний и успешно служила в качестве общего языка для ученых, сравнивающих генетические и функциональные данные. Изменения, внесенные в клас-

сификацию 2008 г., явились результатом этого успешного партнерства, но это лишь ступенька на пути к будущим достижениям. Совершенно очевидно, что многие области будут по-прежнему предметом интенсивного исследова-

ния, включая, по общему признанию, гетерогенные группы DLBCL NOS и PTCL NOS. Включение пограничных категорий является промежуточным шагом, ожидаются дальнейшие изменения в этих областях.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил канд. мед. наук Ю.М. Кучма

Образовательная программа 51-го конгресса ASH по множественной миеломе включала 4 лекции.

Первая лекция под названием «Как лечить молодых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой?» была представлена Jesus F. San-Miguel и Maria-Victoria Mateos из Университетского госпиталя Саламанки в Испании.

Выживаемость молодых пациентов с множественной миеломой (ММ) заметно увеличилась в последнее десятилетие за счет применения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и новых высокоэффективных лечебных режимов. Авторы полагают, что для решения поставленного в заглавии вопроса необходимо сосредоточить внимание на повышении активности режимов первой линии, улучшении эффективности ауто-ТГСК, а также увеличении продолжительности ответов за счет более эффективной поддерживающей или консолидирующей терапии. В последнее время этому подходу брошен вызов благоприятными результатами, полученными долгосрочным лечением новыми препаратами, и возможностью отсрочки ауто-ТГСК до рецидива. Термин «молодой пациент с миеломой» подразумевает не только лиц моложе 65 или 70 лет, но и тех, кто не имеет серьезной сопутствующей патологии и в состоянии выдержать интенсивное лечение. Целью лечения этих пациентов в идеале должно быть излечение или, по крайней мере, выживание более 10 или 20 лет с хорошим качеством жизни. Достижение такой цели подразумевает эрадикацию или хотя бы значительное сокращение клона опухолевых клеток у большинства пациентов. Обсуждению этой цели посвящено три раздела лекции, каждый из которых имеет свой конкретный вопрос: 1) фаза индукции: какова оптимальная схема индукции? 2) фаза интенсификации: следует ли использовать ауто-ТГСК в первой линии или в момент рецидива? и 3) поддерживающее лечение или консолида-

ция: имеются ли надежные данные для общих рекомендаций?

Также обсуждается роль аллогенной трансплантации и лечение пациентов высокого риска. Остается спорным вопрос о значении полного ответа (ПО) как конечной цели лечения.

Должен ли полный ответ быть конечной целью лечения?

Существует большое количество доказательств связи между ответом на ауто-ТГСК и долгосрочными результатами, такими как выживаемость без прогрессии (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Однако в настоящее время определение ПО при ММ далеко от оптимального, поскольку оно основывается только на исчезновении моноклонального компонента при иммунофиксации и присутствии менее 5 % плазматических клеток в костном мозге (КМ). Включение новых критериев, таких как нормальное соотношение легких цепей и отсутствие клональных плазматических клеток при иммуногистохимии (строгий ПО), хотя и представляет собой шаг вперед, не гарантирует оптимальных долгосрочных результатов.

С целью совершенствования оценки эффективности лечения на уровне КМ в настоящее время ведется исследование более чувствительных инструментов. К ним относятся многопараметрическая проточная цитометрия и методы молекулярной генетики, которые определяют иммунофенотипическую и молекулярную ремиссию. Эти методы могут обнаружить одну клональную клетку среди 10^{-4} – 10^{-5} нормальных клеток, чувствительность их на два порядка выше, чем чувствительность иммуногистохимии. Однако, в отличие от острого лейкоза, инфильтрация КМ при ММ не является однородной, и поэтому отрицательные результаты иммунофенотипирования или молекулярных методов не исключают присутствия опухолевых клеток в другой локализации. Несмотря на этот недостаток, эти новые инструменты являются более чувствительными и обеспечивают бо-

лее точную прогностическую информацию, чем обычное определение ПО.

Другим ограничением этих исследований КМ служат экстрамедуллярные рецидивы, которые представляют собой новую проблему, вероятно связанную с длительным выживанием пациентов и способностью плазматических клеток избегать костномозгового окружения. Для выявления очагов болезни вне КМ должны быть использованы методы визуализации, такие как МРТ и ПЭТ-КТ. Продолжительность ПО является лучшим предсказателем общей выживаемости. Важно подчеркнуть, что прогностическое значение ПО должно быть оценено лишь в рамках одинаково леченной когорты пациентов, поскольку различия в продолжительности лечения, использование консолидации или поддерживающей терапии могут значительно изменить значение ПО. В рамках стандартного диагноза ММ $2/3$ всех пациентов составляют те, чье выживание связано с качеством ответов. Однако, исходя из ответа, могут быть выделены еще три другие подгруппы: 1) пациенты с быстрым реагированием, но ранним рецидивом; 2) пациенты, которые не отвечают на лечение, но и не прогрессируют; 3) пациенты, которые после лечения вернутся к состоянию моноклональной гаммапатии неясного значения (monoclonal gammopathy of unknown significance, MGUS). Для этих подгрупп пациентов должна быть разработана «риск-адаптированная» стратегия лечения. Быстро реагирующие, но рано рецидивирующие пациенты могут иметь преимущество от интенсивной последовательной терапии, а переходящие к MGUS и не отвечающие на терапию, не прогрессирующие пациенты, вероятно, не должны лечиться далее. При определении конечной цели лечения следует уделять больше внимания тому, какой индивидуальный ответ получен на каждой линии терапии, чтобы избежать использования консолидации или поддерживающей терапии препаратами, которые имели низкую эффективность на предыдущих этапах лечения.

Индукционная терапия: заменят ли комбинации новых препаратов режим VAD?

Для того чтобы ответ на этот вопрос был утвердительным, комбинации новых препаратов должны продемонстрировать более высокую эффективность, чем VAD (винкристин, адриамицин, дексаметазон), в плане частоты ответов как до, так и после ауто-ТГСК, а также привести к продлению выживаемости без прогрессирования. Однако авторы не считают, что будет легко оценить воздействие на общую выживаемость, т. к. неоднородность лечения при рецидиве исключает статистически достоверный анализ. Комбинация VAD давно стала «золотым стандартом» в качестве подготовительного режима для молодых пациентов, которые являются кандидатами на ауто-ТГСК. Эффективность режима VAD: частичный ответ (ЧО) — от 52 до 63 %, ПО — от 3 до 13 %. Новые альтернативные индукционные лечебные стратегии основаны на сочетании новых препаратов (талидомид, леналидомид и бортезомиб) с хорошо известными (дексаметазон, адриамицин и циклофосфамид) или даже комбинации из двух новых препаратов плюс кортикостероиды.

Далее подробно обсуждаются результаты, полученные при применении этих схем в рандомизированных исследованиях. Анализ этих данных приводит к выводу, что VAD больше не является «золотым стандартом» среди индукционных режимов. Режим TD (талидомид и дексаметазон), вероятно, субоптимальный, более высокий уровень ответа может быть достигнут, если к TD добавить адриамицин или циклофосфамид. Подобные возможности могут существовать для индукционных режимов на основе леналидомида. Режим бортезомиб и дексаметазон ± талидомид оказался весьма эффективным для уменьшения опухолевой массы и значительно превосходил VAD и TD до и после ауто-ТГСК. Аналогичная картина ожидается от режима бортезомиб + леналидомид + дексаметазон.

Обоснование для аутологичной трансплантации стволовых клеток

Высокодозная терапия (ВДТ), обычно на основе мелфалана 200 мг/м², с последующей ауто-ТГСК удлиняет ОВ по сравнению с полученной при химиотерапии в стандартных дозах в проспективных рандомизированных исследованиях, проведенных французской (IFM) и английской (MRC) группами. Представлены доказательства более чем 10-летней выживаемости.

Тем не менее американское (SWOG 9321), французское (MAG91) и испанское (PETHEMA-94) исследования, хотя и подтверждают преимущество ауто-ТГСК с точки зрения уровня ответа и бессобытийной выживаемости (БСВ), не обнаружили увеличения ОВ по сравнению с полученной при химиотерапии в стандартных дозах. Эти расхождения, по меньшей мере, частично объясняются различиями в: 1) дизайне исследований (испанское исследование рандомизировало только пациентов, которые ответили на начальную терапию, в то время как в других исследованиях рандомизация проводилась перед началом лечения), 2) режимах кондиционирования и, особенно, 3) интенсивности и продолжительности химиотерапии в стандартных дозах (дозы алкилирующих агентов и кортикостероидов были выше в SWOG и испанском исследовании, что может объяснить, почему ОВ для пациентов, леченных стандартными дозами, была больше в этих двух исследованиях, чем в IFM и MRC). Несмотря на эти расхождения, в настоящее время ауто-ТГСК считается стандартным методом лечения для молодых пациентов с ММ, учитывая низкую смертность от лечения (1–2 %), преимущества в уровне ответа (БСВ колеблется между 25 и 42 мес., что на 9–12 мес. дольше по сравнению с химиотерапией в стандартных дозах). Кроме того, вскоре после ауто-ТГСК пациенты имеют отличное качество жизни при длительном отрезке времени, свободного от лечения, что делает ауто-ТГСК экономически эффективной терапией. По сравнению со стоимостью новых препаратов ауто-ТГСК больше не является дорогим лечением.

К сожалению, усилия, направленные на повышение эффективности режимов кондиционирования, были очень ограничены и мелфалан 200 мг/м² (Mel200) продолжает оставаться «золотым стандартом». Тем не менее непубликованные данные испанской группы предполагают, что комбинация мелфалан и бусульфан (особенно при в/в введении) может быть эффективнее Mel200. Кроме того, возможность добавления новых агентов (таких, как бортезомиб) в режим кондиционирования также исследуется. Группа IFM провела экспериментальное исследование с кондиционированием Mel200 + бортезомиб (1 мг/м² в дни –6, –3, +1, +4). Через 3 мес. после ауто-ТГСК 70 % больных достигли очень хорошего частичного ответа (оЧЧО) или более, в т. ч. 34 % ПО. Кауфман и соавт. провели еще одно экспериментальное исследование с конди-

ционированием Mel200 + бортезомиб, который вводился в виде разовой дозы за 24 ч до или после Mel200. Частота оЧЧО составила 53 %, а ЧО — 94 %.

При рассмотрении новых препаратов важно определить, повышает ли ауто-ТГСК высокий уровень ответа, уже полученный на эти новые режимы индукции. Как упоминалось выше, исследования комбинаций на основе бортезомиба, в т. ч. четыре рандомизированных исследования, а также данные по талидомиду (TAD) и, вероятно, леналидомиду показали улучшение уровня ПО последующей ауто-ТГСК, который выражается в увеличении ВВП. Эти данные означают, что индукция с новыми препаратами и ауто-ТГСК являются взаимодополняющими, а не альтернативными подходами к лечению.

Использование двойной ауто-ТГСК будет снижаться по двум причинам. Во-первых, в соответствии с опытом IFM и итальянской группы только пациенты, достигшие менее чем оЧЧО после первой трансплантации, имеют выгоду от второй. Во-вторых, аналогичная выгода появляется при использовании талидомида как консолидирующей/поддерживающей терапии. Кроме того, вторая пересадка при рецидиве может выполняться все чаще, при условии, что продолжительность ответа на первую трансплантацию была более 2 лет.

Аутологичная трансплантация стволовых клеток: в первой линии или в момент рецидива?

Благоприятные результаты, полученные при длительном лечении новыми комбинациями (например, 79 % 3-летней ОВ для пациентов, леченных комбинацией леналидомид + дексаметазон, 4 цикла), поставили под сомнение роль ауто-ТГСК в первой линии. В действительности один из основных нынешних споров вокруг лечения молодых пациентов с ММ заключается в том, использовать ли ВДТ с последующей ауто-ТГСК в первой линии или оставлять это лечение до рецидива. Иными словами, ведется дискуссия между более интенсивным подходом с индукционной схемой, уменьшающей опухолевую массу (3–6 циклов), и последующей ауто-ТГСК + возможная консолидирующая терапия и более мягким подходом, основанным на оптимизированном лечении новыми агентами до рецидива или прогрессии болезни, при которых будет выполняться ауто-ТГСК. Несколько групп в настоящее время оценивают эти два подхода, и есть надежда, что эти рандомизированные исследования уточнят полезность ауто-ТГСК.

Программы тотальной терапии (total therapy, TT) являются противоположностью мягкого подхода. В TT2 добавление талидомида к индукционной терапии и ее использование в консолидации и поддерживающей терапии привели к значительному повышению уровня ПО по сравнению с таковым у пациентов, не получающих талидомид (62 vs 43 %) и значительно большей 5-летней БСВ (56 vs 45 %). Несмотря на отсутствие существенных различий в 8-летней ОВ, значительное преимущество выживания было очевидно в группе больных с хромосомными аномалиями (46 vs 27 %). ОВ после рецидива была значительно меньше в группе пациентов, которые были рандомизированы для получения талидомида, чем в контрольной группе, в то же время среди больных не было пациентов с цитогенетическими аномалиями. В программе TT3 добавление бортезомиба к предыдущему подходу TT2 дало более высокий уровень ПО (63 %), сохранявшийся 4 года от начала ответа в 87 % случаев, 4-летняя ОВ и БСВ — 78 и 71 % соответственно. Превосходство программы TT3 по сравнению со своим предшественником TT2 было также отмечено в подгруппе пациентов с низкой степенью риска. В группе высокого риска результаты при TT3 также остаются плохими. Основываясь на этих данных, группа Арканзаса разработала риск-алгоритм, основанный на профиле экспрессии генов для выбора методов лечения больных ММ с хорошим (TT4) и плохим (TT5) прогнозом.

Поддерживающая или консолидирующая терапия?

Поддерживающая терапия интерфероном и/или кортикостероидами применялась после ауто-ТГСК в течение многих лет. Два обширных метаанализа показали, что медиана продления ВБП и ОВ для пациентов, получавших поддержку интерфероном, составляла от 4 до 8 мес. Однако этот подход был оставлен из-за его побочных эффектов и, как считается, лишь скромных преимуществ выживания. Наличие новых препаратов (особенно в пероральной форме: талидомид и леналидомид) обновило концепцию поддержки в попытке продлить длительность ответов после трансплантации. Группой IFM было впервые показано, что поддерживающее лечение талидомидом после тандемной ауто-ТГСК было эффективнее, чем ауто-ТГСК без поддерживающей терапии или при поддерживающей терапии памидронатом. Австралийская группа получила аналогичные резуль-

таты при сопоставлении талидомида (на протяжении 12 мес.) в сочетании с преднизолом до прогрессии с монотерапией преднизолом. В целом 3 из 5 рандомизированных исследований показали пользу в ВБП и ОВ при добавлении талидомида. Несмотря на эти положительные результаты, есть несколько предостережений, которые в настоящее время препятствуют общей рекомендации о поддержке талидомидом вне клинических испытаний.

Так, хотя австралийское исследование показало, что поддержка только в течение года не сказывается негативно на результатах после рецидива, два исследования предполагают, что долгосрочное использование талидомида может вызывать более устойчивые рецидивы. Кроме того, преимущества поддержки талидомидом для пациентов с плохими цитогенетическими маркерами недостаточно хорошо установлены. В то время как французская группа не обнаружила никаких преимуществ для пациентов с del(13q), а MMRC показала негативное влияние талидомида на лечение пациентов с 17p, программа TT2 выявила преимущество для выживания больных с цитогенетическими нарушениями. Наконец, нет консенсуса о пользе для пациентов, которые уже находятся в ПО. Учитывая всю эту информацию, поддержка талидомидом в настоящее время может быть рекомендована только до 12 мес., а также для пациентов, которые не достигают ПО после ауто-ТГСК. Более благоприятный профиль токсичности леналидомида делает его идеальным поддерживающим агентом, и это инициировало несколько текущих исследований, направленных на сравнение непрерывного лечения до рецидива с отсутствием поддержки или поддержкой только в течение короткого периода после ауто-ТГСК.

Альтернативой этому было бы использовать 3 или 4 курса консолидирующей терапии после ауто-ТГСК. Итальянская группа показала, что сочетание бортезомиба + талидомид + дексаметазон повысило ответы, полученные после ауто-ТГСК (36 % пациентов переходят из оХЧО в ПО и 22 % стали ПЦР-отрицательными). Группа NOVON в настоящее время исследует роль бортезомиба, назначаемого каждые 15 дней после ауто-ТГСК, предварительные результаты предполагают улучшение в ПО от 23 до 37 %.

Аллогенная трансплантация

Аллогенная трансплантация (алло-ТГСК) дает возможность излечения больных ММ. Однако она связана

с высокой смертностью от трансплантации (30–50 %) и осложнений (в основном из-за хронической болезни «трансплантат против хозяина»). Соответственно, она должна быть использована только в четко определенных ситуациях и в рамках клинических испытаний. С целью уменьшения смертности от алло-ТГСК были разработаны различные режимы редуцированной интенсивности кондиционирования (РИК), в основном на основе флударабина и мелфалана или флударабина + лучевая терапия (2 Гр). При таком подходе смертность от алло-РИК сократилась с 25 до 12 %, но при этом была более высокая частота рецидивов. Для решения этой проблемы было задействовано несколько двойных программ «ауто-алло».

В проспективном рандомизированном исследовании французская группа сравнила двойную ауто-ТГСК и ауто-ТГСК с последующей алло-РИК среди пациентов с неблагоприятными прогностическими признаками (высокий β_2 -микроглобулин и del13q). К сожалению, нет данных о БСВ за 5 лет как после двойной ауто-ТГСК так и после ауто-ТГСК с последующей алло-РИК. Итальянская группа показала улучшение ОВ среди пациентов, получивших ауто-ТГСК и последующую алло-РИК, по сравнению с двойной ауто-ТГСК. Испанская группа недавно сообщила о подобном сравнении среди больных, у которых не удалось добиться, по крайней мере, почти полной ремиссии после первой ауто-ТГСК. При алло-РИК наблюдались увеличение частоты ПО и тенденция к более длительной ВБП, отмечалась тенденция к повышению ранней смертности (16 vs 5 %) и не было статистически значимых различий в БСВ и ОВ. Группа NOVON находит эти два подхода эквивалентными, а последние результаты исследований Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT) показали значительное преимущество алло-РИК, при которой 6-летняя ВБП составила 36 и 15 %, ОВ была 65 и 50 % для алло-РИК и двойной ауто-ТГСК соответственно.

Различия в характеристиках пациентов, профилактике болезни «трансплантат против хозяина» и режимах кондиционирования, возможно, помогут объяснить эти противоречивые результаты. Неожиданной проблемой алло-РИК стала большая доля пациентов, у которых развились экстрамедуллярные рецидивы без вовлечения КМ. Что касается использования алло-ТГСК как терапии «спасения», ПО или оХЧО служат необходимым условием

для трансплантации, поскольку в противном случае у больных с активной формой будет мало пользы от этой процедуры. Аллогенные пересадки должны выполняться опытными группами и в рамках клинических испытаний. Инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) при рецидивирующей миеломе после аллогенной трансплантации вызывают ответ у 30–50 % пациентов, но, к сожалению, долгосрочная эффективность ограничена. Интересно, что комбинация ИДЛ с талидомидом, леналидомидом или бортезомибом может улучшить уровень ответа и способствовать модулированию иммунного ответа, хотя требуются дальнейшие исследования, чтобы подтвердить это.

Таким образом, из-за высокой смертности и частоты осложнений алло-ТГСК по-прежнему следует рассматривать в качестве исследовательского подхода и выполнять в хорошо контролируемых исследованиях. Нынешние рекомендации состоят в том, чтобы не использовать ее в первой линии, а только в рецидиве у пациентов с высоким риском (в т. ч. при ранних рецидивах после ауто-ТГСК).

Могут ли новые препараты преодолеть негативный прогноз у больных из группы высокого риска?

Можно включить несколько когорт пациентов в категорию высокого риска: 1) с неблагоприятными цитогенетическими изменениями (p53, 17p13, t(4;14), t(14;16) или сложный кариотип), 2) с ранним прогрессированием заболевания после индукционной терапии и 3) с манифестацией с плазмоклеточного лейкоза. Последние данные показывают, что комбинации на основе бортезомиба могут преодолеть негативные прогнозы указанных выше цитогенетических нарушений. Однако как число пациентов с этими нарушениями небольшое, так и время наблюдения за ними до сих пор очень короткое. Что касается талидомида, как ранее обсуждалось в разделе поддержки, результаты носят противоречивый характер. Программа TT2, разработанная группой Арканзаса, предполагает, что его использование на протяжении всего лечения в основном способствует улучшению у пациентов с хромосомными аномалиями, а данные IFM и MMRC не показывают никакой выгоды от лечения талидомидом. В исследовании HOVON пациенты с del(13q), выявляемой методом FISH или стандартным кариотипированием, не имеют различий в результатах. Леналидомид, по-видимому, также преодолевает прогностическое влияние del(13q), t(4;14),

но не del(17p). На основании этих данных не предлагается в настоящее время риск-стратифицированная программа для этих пациентов, но следовало бы включить их в большие клинические испытания, которые используют один или два новых препарата плюс кортикостероиды и/или один алкилирующий агент. Комбинации бортезомиб + талидомид + дексаметазон или бортезомиб + леналидомид + дексаметазон ± циклофосфамид очень привлекательны.

Второй возможностью для пациентов со специфическими генетическими повреждениями является включение их в экспериментальные пилотные исследования, в которых таргетные препараты (например, ингибитор киназы FGFR (Fibroblast Growth Factors Receptor) при t(4;14) или ингибиторы циклин-зависимых киназ добавляются к такой схеме, как бортезомиб + леналидомид + дексаметазон. Третьей возможностью для этих пациентов, особенно с первично резистентной болезнью, может быть добавление новых препаратов с комплементарным механизмом действия (например, ингибиторов протеасом и/или иммуномодуляторов). Если будет достигнут ПО или охЧО, пациенты должны подвергаться ауто-ТГСК или экспериментальной терапии тандема ауто-ТГСК + алло-РИК. Однако авторы подчеркивают, что выбор варианта должен быть сделан в рамках контролируемых клинических исследований.

Вторая лекция под названием «Как лечить пожилых пациентов с множественной миеломой: комбинированная или последовательная терапия?» была представлена Antonio Palumbo и Francesca Gay из Университета Турина в Италии.

Пациенты с ММ в возрасте старше 65 лет традиционно получали пероральный комбинированный режим мелфалан и преднизон (МР). Внедрение новых препаратов, таких как иммуномодулирующие препараты и ингибиторы протеасом, значительно изменило парадигму лечения этого заболевания. Пять рандомизированных исследований III фазы, сравнивая МР + талидомид (МРТ) и МР, показали, что режим МРТ увеличивал время до прогрессирования (ВДП), однако только 2 из этих 5 исследований наблюдали улучшение ОВ. Одно рандомизированное исследование показало, что схема МР + бортезомиб (МРВ) увеличивала как ВДП, так и ОВ по сравнению с МР. Режимы МРТ и МРВ сейчас рассматриваются в качестве новых стандартов лечения пожилых пациентов.

Другие обнадеживающие результаты опубликованы при использовании схемы МР + леналидомид или леналидомид + дексаметазон либо комбинации циклофосфамида, талидомида и дексаметазона. алло-РИК может быть одним из вариантов для некоторых пациентов, особенно когда новые препараты включены в режимы индукции перед трансплантацией и консолидации после трансплантации. Для пациентов в возрасте старше 75 лет следует использовать мягкий подход, а стандартные дозы МРТ или МРВ должны быть редуцированы. Внимательное отношение к осложнениям лечения, своевременное снижение дозы могут значительно снизить частоту раннего прекращения и существенно повысить эффективность терапии. Выбор лечения должен соответствовать биологическому возрасту пациента, учитывать сопутствующую патологию и ожидаемый профиль токсичности режима.

Третью лекцию «Новые методы лечения рецидивирующей миеломы» представил A. Keith Stewart из клиники Мейо в США.

Лечение рецидивов миеломы должно быть индивидуальным с учетом эффективности и токсичности предшествующего лечения, а также таких прагматических вопросов, как время до рецидива, возраст пациента, доступность препаратов и предпочтения пациента. В целом комбинированные методы лечения приводят к более высокому уровню ответов, улучшают ВБП и могут быть предпочтительными, когда требуется быстрый ответ. Тем не менее при медленном темпе рецидива на данном этапе остается неясным, приводит к увеличению ОВ последовательное применение препаратов или комбинации из нескольких препаратов. К счастью, новые активные препараты, которые предполагают дополнительные возможности для некоторых пациентов с миеломой, стали доступны в клинических испытаниях. Лекция знакомит читателя с различными классами новых препаратов, которые подвергаются тестированию, обсуждаются их достоинства и недостатки в доклинических испытаниях. Уделено особое внимание двум препаратам с синергической активностью при миеломе: ингибитор протеасом карфилзомиб (carfilzomib) и иммуномодулирующий препарат помалидомид (pomalidomide).

Четвертая лекция «Руководящие принципы ASH, основанные на фактических данных: какова роль поддерживающей терапии в лечении множественной миеломы?» представлена Irene M. Ghobrial из Института

рака Dana-Farber и А. Keith Stewart из клиники Мейо в США.

Поддерживающая терапия обсуждается на конкретном примере. У 51-летнего мужчины с болью в спине был установлен диагноз IgA-ММ. В КМ плазматические клетки составляли 30 %, цитогенетическое исследование показало наличие t(4;14). На момент постановки диагноза β_2 -микроглобулин был 6,5 мг/дл, отмечалось несколько литических очагов в костях, креатинин 2,3 мг/дл, выраженная

анемия. Была проведена индукционная терапия леналидомидом, бортезомибом и дексаметазоном, в результате которой удалось получить полную ремиссию после 4 курсов. Затем больной получил высокодозную химиотерапию с одной ауто-ТГСК.

Авторы провели поиск всех клинических исследований, которые включали поддерживающую терапию при ММ. На основе обзора они рекомендуют использовать поддержку талидомидом для пациентов, которые не достиг-

ли ПО после индукционной терапии. Однако из-за опасений по поводу токсичности талидомида авторы указывают на необходимость дальнейших клинических испытаний с использованием леналидомида и бортезомиба для более точного определения эффективности, токсичности и качества жизни во время поддерживающей терапии у пациентов с ММ.

Полные тексты лекций доступны онлайн: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/current.dtl>



Материалы ежегодного симпозиума Европейской антилейкозной ассоциации (Манхейм, февраль 2010 г.)

Подготовили канд. мед. наук. Е. Г. Ломаца, проф. А. Ю. Зарицкий

В мире ежегодно проводится огромное количество конференций локального, общенационального или международного масштаба, посвященных хроническому миелолейкозу (ХМЛ). Хотя некоторые презентации повторяются, но на каждой из этих конференций появляются и обсуждаются результаты новых исследований. Самым ярким мероприятием в текущем году был 7-й ежегодный симпозиум Европейской антилейкозной ассоциации (European LeukemiaNet — ELN), организованный в г. Манхейме (Германия) 1–3 февраля. Он был посвящен проблемам лечения и диагностики острых и хронических лейкозов.

Несколько слов об организации ELN. Она была создана в рамках 6-й программы Европейского союза в 2004 г. ELN была организована с целью интеграции отдельных ученых или научных групп из разных стран Европы для оптимизации изучения лейкозов, а также для оказания методической помощи практикующим врачам путем разработки рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с лейкозами. В настоящее время данная организация объединяет ученых из более чем 160 институтов, расположенных на территории более 30 стран Европы. Россия в данной организации представлена ведущими научными медицинскими центрами и институтами Санкт-Петербурга, Москвы, Екатеринбурга и Ростова-на-Дону. Кроме общих ежегодных симпозиумов ELN проводит множество небольших конференций, заседаний, круглых столов и образовательных курсов для ученых и практикующих врачей.

На ежегодном симпозиуме после непродолжительной генеральной сессии начинаются заседания в разных рабочих группах. Члены ELN, активно изучающие ХМЛ, собираются на заседании 4-й рабочей группы под председательством проф. Б. Симмонсона.

Во время настоящего симпозиума большое внимание было уделено важности внедрения в работу практикующих гематологов новых рекомендаций ELN по диагностике, лечению и мониторингу ХМЛ. Активно обсуждалась важность изменений, внесенных в ранее существующие рекомендации 2006 г. (М. Баккарани и соавт.), особенно касающиеся ранней оценки цитогенетического ответа и целесообразности изменения тактики ведения ХМЛ и назначения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) II поколения уже после 3 мес. терапии иматинибом при отсутствии какого-либо цитогенетического ответа. Проводились дискуссии в отношении места новых ИТК и аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

В настоящее время даже ярые сторонники алло-ТГСК признали иматиниб в качестве первой линии терапии у взрослых пациентов в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, но теперь нет единого мнения в отношении выбора терапии второй линии. Трансплантологи из ведущих центров Европы призывают проводить алло-ТГСК сразу после установления неэффективности иматиниба, особенно в группе пациентов с низким риском посттрансплантационных осложнений по шкале Gratwohl, обосновывая свои рекомендации низкой смертностью в этой группе пациентов и высокой вероятностью достижения молекулярных ремиссий после алло-ТГСК с возможностью полного выздоровления. Более консервативно настроенная часть экспертов в своих выступлениях отмечала, что почти 50 % пациентов в ХФ ХМЛ достигают полного цитогенетического ответа (ПЦГО) на фоне терапии новыми ИТК и что в этой группе пациентов вероятность общей выживаемости достигает почти 100 %. Следовательно, у больных в ХФ ХМЛ обязательно

должны быть попытки терапии новыми ИТК, и только при их неэффективности следует направлять больного на алло-ТГСК — метод лечения, при котором, несмотря на все современные достижения, вероятность ранних фатальных осложнений достигает 10–20 % даже в наиболее развитых центрах мира.

Активно обсуждались также две важные рекомендации, появившиеся относительно новых ИТК. По-видимому, они могут помочь более эффективно использовать эти препараты у пациентов в ХФ ХМЛ. Первая из них, представленная исследователями из больницы при Хаммерсмитском университете (Лондон), касается оценки прогноза эффективности новыми ИТК еще до начала лечения нилотинибом и дазатинибом. В основу данной шкалы легли результаты ранее проведенных исследований, показывающих, что на терапию новыми ИТК положительно влияет наличие любого цитогенетического ответа и отсутствие цитопений при предшествующей терапии иматинибом, а также низкая группа риска по Sokal. На основании этих данных учеными из данной клиники (Миложкович и соавт.) была разработана шкала, с помощью которой можно предсказать эффект ИТК второй линии. Вторая обсуждавшаяся работа (М. Баккарани и соавт.) — это оценка эффекта лечения иматинибом, которая позволяет уже на фоне терапии, начиная с 3 мес. лечения, определять ее эффективность и в зависимости от глубины цитогенетического ответа принимать решение о дальнейшей тактике ведения, включая применение алло-ТГСК.

В настоящее время важность мониторинга молекулярного ответа практически ни у кого не вызывает сомнения. Однако все признают, что существующие ныне методики далеки от совершенства. Даже в самых передовых лабораториях мира амплитуды

да колебания результатов, полученных при повторном исследовании одного и того же образца, может достигать иногда 1 log. Приводились примеры, когда повторный анализ образца то показывал негативный результат, то транскрипт гена *BCR-ABL* отчетливо выявлялся. Именно недостаточные надежность и объективность молекулярных методов исследования сдерживают большинство экспертов от рекомендаций по смене тактики ведения пациента только на основании прироста транскрипции гена *BCR-ABL* при сохранении ПЦГО.

Проблемам стандартизации и унификации методов ПЦР было посвящено отдельное заседание, в котором принимали участие как специалисты по молекулярно-генетическим методикам исследования, так и клиницисты.

Учеными из многих стран Европы были представлены также результаты продолжающихся исследований в области ХМЛ. Кроме того, на обсуждение было вынесено несколько планируемых клинических исследований. Можно выделить три основных направления проводимых или планируемых исследований: 1) оптимизация терапии иматинибом в качестве первой линии (высокие дозы препарата, сочетанная терапия с интерфероном,

с вакцинами); 2) терапия новыми ИТК и экспериментальными препаратами у пациентов с резистентностью и/или непереносимостью иматиниба; 3) новые ИТК в качестве первой линии терапии. Кроме того, предпринимаются попытки прекращения терапии иматинибом у пациентов с длительной молекулярной ремиссией. Хотя наблюдения показывают, что почти 50 % пациентов остаются в ремиссии при медиане наблюдения почти 2 года, а остальные с утратой полного молекулярного ответа (ПМО) после повторного назначения иматиниба вновь получают молекулярные ремиссии, отмена препарата в рутинной медицинской практике категорически не рекомендуется. Причины следующие: во-первых, несовершенство методов верификации ПМО; во-вторых, невысокая вероятность тщательного наблюдения и обследования (ПЦР ежемесячно) в рутинной практике и, следовательно, высокий риск несвоевременного обнаружения не только утраты ПМО, но и ПЦГО. Кроме того, отмена иматиниба даже в рамках исследования целесообразна только в тех странах, где в случае рецидива болезни и утраты эффекта препарата пациенту быстро можно предоставить другие способы терапии (новые ИТК, алло-ТГСК).

Одной из приоритетной задач ELN является создание регистров больных ХМЛ для более успешного изучения как распространенности заболевания, так и оценки результатов терапии ХМЛ в рутинной медицинской практике в странах Европы. На симпозиуме проф. Дж. Хасфорд представил первые результаты, полученные при обработке данных из этих регистров. Кроме того, в феврале был дан старт проспективному эпидемиологическому регистру. Многие центры из России принимают активное участие в работе данных регистров.

ELN является ярким примером успешного сотрудничества ученых и практикующих врачей стран Европы. Данная ассоциация показала, что наднациональные организации, объединяющие признанных национальных лидеров в области гематологии, могут работать высокоэффективно. При этом, хотя в ходе совещаний рабочих групп нередко возникают дискуссии по разным проблемам, они очень корректны и носят исключительно научный характер. ELN — союз единомышленников, конечной целью которых является как можно более эффективно помогать пациентам преодолеть такие тяжелые болезни, какими до сих пор является большинство лейкозов.



Хронический лимфолейкоз

Интервью с руководителем исследовательской группы CLL8
проф. Michael Hallek. Университетская клиника
Кельна, Германия, 14 января 2010 г.

Насколько распространен хронический лимфолейкоз?

В западных странах хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — самый частый и самый распространенный вид лейкоза. Заболеваемость им составляет 3–4 случая на 100 000 населения.

Как влияет хронический лимфолейкоз на качество жизни больного?

У многих больных ХЛЛ поначалу протекает бессимптомно, т. е. никак не проявляется. Со временем, а у некоторых больных (примерно у 1/3) сразу появляются общие симптомы, такие как слабость, потливость по ночам, похудение и подверженность инфекционным заболеваниям.

У многих пациентов тяготы болезни связаны с самим диагнозом ХЛЛ, т. к. никаких симптомов болезни у них нет. Болезнь может быть психологическим грузом, который заставляет пациента отказываться от привычного образа жизни или сложившейся профессиональной деятельности.

Какой прогноз при хроническом лимфолейкозе?

Прогноз при ХЛЛ может быть совершенно разным. Некоторые пациенты живут 10 лет и более, т. е. имеют нормальную продолжительность жизни, у других болезнь сокращает предстоящую жизнь до 2–3 лет.

ЛЕЧЕНИЕ ХЛЛ

Какое лечение сегодня существует при хроническом лимфолейкозе?

В последнее время для лечения ХЛЛ появляется все больше новых возможностей — от монотерапии антителами и химиотерапии до комбинации этих методов. В последние годы показано, что эффективность лечения растет.

Какое лечение хронического лимфолейкоза считается лучшим?

Метода, который бы идеально подходил всем больным ХЛЛ, не существует, т. к. прежняя тактика «лечить всех одинаково» при ХЛЛ больше не оправдана. Лечение должно тщательно подбираться индивидуально в зависимости от ряда критериев.

Влияет ли возраст на выбор лечения?

Возраст — один из тех факторов, которые могут повлиять на выбор лечения. Однако исследователи из Германии, наши исследования, а также мой собственный опыт говорят о том, что возраст не имеет значения, поскольку мы учитываем физическое состояние пациента. У нас есть 75–80-летние пациенты в хорошей физической форме, которых мы лечим, как молодых, и есть 55-летние пациенты, которых мы лечим, как больных гораздо более старшего возраста. Поэтому, я считаю, нужно научиться правильно оценивать физическое состояние пациента и принимать решение о лечении, исходя из него, а не паспортного возраста.

Как вы решаете, какая тактика лечения будет правильной у того или иного пациента?

Выбор лечения ХЛЛ зависит от трех основных факторов: 1) физического состояния пациента, 2) стадии болезни и 3) ряда прогностических факторов, свойственных лейкозам. При этом физическое состояние пациента — один из самых важных факторов, поскольку мы можем оценить его достаточно хорошо и на основании этого решить, хорошо ли перенесет пациент интенсивное лечение или для него нужно предпочесть более «мягкие» методы. Второе, что мы должны учесть, — это стадия и цитогенетические маркеры,

значение которых при лейкозах очень велико. Некоторые лейкозы и некоторые группы ХЛЛ характеризуются более высоким риском прогрессирования болезни и смерти, у таких пациентов мы выбираем особое лечение. Все эти факторы мы учитываем, принимая решение о лечении пациента.

В чем польза ритуксимаба при лечении хронического лимфолейкоза?

Ритуксимаб — один из препаратов с наилучшей переносимостью пациентами. Многие другие препараты для лечения ХЛЛ сильно угнетают кроветворение и поэтому могут спровоцировать развитие инфекций. Ритуксимаб не угнетает кроветворение, в связи с чем он идеальный компонент комбинированной химиотерапии.

ИССЛЕДОВАНИЕ CLL8

Каковы основные результаты исследования CLL8?

Главный результат исследования CLL8 заключается в том, что впервые в истории клинических исследований ХЛЛ установлено преимущество одного вида лечения в выживаемости пациентов. Комбинация флударабина, циклофосфида и ритуксимаба увеличивает выживаемость больных ХЛЛ.

Чем уникально исследование CLL8?

Исследование CLL8 — одно из крупнейших исследований, когда-либо проводившихся по ХЛЛ. Оно впервые показало, что комбинация химиотерапии с ритуксимабом улучшает общую выживаемость больных ХЛЛ.

Достигло ли исследование первой главной цели?

Первой главной целью исследования было увеличение выживаемости без прогрессирования болезни.

Эта цель была достигнута раньше, чем предполагалось по протоколу исследования, что четко показало: добавление к химиотерапии ритуксимаба отдаляло прогрессирование болезни.

В чем значимость полученных результатов?

Для больных ХЛЛ результаты этого исследования значат многое. У нас теперь есть препарат, который хорошо переносится больными и продлевает им жизнь.

Как результаты исследования CLL8 повлияют на лечение хронического лимфолейкоза?

Результаты исследования были для нас большой радостью. Мы не ожидали увидеть увеличение выживаемости так скоро, и это значит, что комбинированная терапия флударабином, циклофосфамидом и ритуксимабом действительно является шагом вперед в лечении ХЛЛ.

Лично я уверен, что исследование заставит нас переосмыслить всю стра-

тегию лечения ХЛЛ. Раньше мы думали, что не важно, чем лечить и когда, — результат будет один. Теперь, когда мы увидели, что лечение продлевает жизнь, мы должны быть уверены, что выбираем правильную дозу, правильное время и правильную интенсивность терапии.

Думаю, что лечение ХЛЛ теперь изменится. Во-первых, для него появился новый стандарт, а во-вторых, после этого исследования тактика ведения больных ХЛЛ станет другой.



Правила подготовки статей для журнала «Клиническая онкогематология»

Объем статей не ограничивается.

- Весь текст должен быть набран одним шрифтом: Times New Roman, кегль 12, выравнивание по левому краю, междустрочный интервал полуторный.
- Не присваивать тексту встроенные/созданные стили. Подзаголовки выделять полужирным, курсивом или полужирным курсивом основного шрифта, используя разный кегль (14, 16, 18 и т. д.) для обозначения соподчиненности рубрик.
- Способ выделения подзаголовков должен быть одинаковым во всей статье.
- Расположение информации: сначала указывается название статьи; через строку — авторский коллектив; через строку — место работы каждого автора, если авторы из нескольких учреждений; через строку — реферат на русском языке; через строку — ключевые слова на русском языке; через строку — та же информация, но на английском языке (название статьи, авторы, место работы, реферат (summary), ключевые слова). Далее указывается e-mail автора статьи.
- Благодарности (если таковые имеются) указываются в конце статьи, перед списком литературы.
- Инициалы авторов статьи должны стоять перед фамилиями.
- Каждая статья должна содержать реферат и ключевые слова на русском и английском языке.
- Все таблицы и подписанные подписи располагать в тексте после абзаца, где стоит соответствующая ссылка на них.
- Рисунки предоставлять в виде отдельных графических файлов (формата jpg, tif и др.).
- При оформлении таблиц не использовать лишнюю табуляцию; каждый показатель должен находиться в своей ячейке, а не быть оформлен в виде списка.
- Ссылки на рисунки и таблицы обозначаются следующим образом: рис. 1, табл. 1 или (рис. 1), (табл. 1).
- В подписанной подписи следует писать: Рис. 1. (далее название); таблицы: Таблица 1. (далее название).
- Для написания латинского и английского текста следует использовать только английскую раскладку клавиатуры (не русскую, французскую, испанскую и т. п.).
- Для написания римских цифр следует использовать английские прописные буквы: I, V, X.
- При указании не целых чисел десятичные отделяются запятой, а не точкой.
- В диапазоне цифр использовать короткое тире (Ctrl + тире на правой части клавиатуры) или черточку без пробелов (например, 5–10% или 5-10%). При употреблении дефиса/черточки в словах (например, интерферон-гамма, 5-летняя) пробел не ставится.
- Синтаксическое тире в предложение ставится с помощью Ctrl + Alt + тире на правой части клавиатуры или просто черточки с пробелами с обеих сторон.

- В ключевых словах не использовать буквы греческого алфавита (символы), например вместо эритропоэтин α следует писать эритропоэтин альфа.
 - При употреблении аббревиатур каждая расшифровывается при первом вхождении; далее в тексте употребляются только аббревиатуры, за исключением подзаголовков, названий таблиц и подписочных подписей.
 - По возможности не перегружать текст аббревиатурами, тем более если они употребляются в статье всего 1–2 раза или не встречаются вовсе.
 - После принятых единиц измерения (с, мин, ч, сут, см, м, мг, г, кг, мл, млн, млрд и т. д.) точка не ставится. При употреблении сокращений (нед., мес., тыс.) точка ставится.
 - При цитировании российских и зарубежных авторов в тексте статьи необходимо указывать их инициалы, которые должны стоять перед фамилией.
 - Ссылки на литературу и нумерация идут единообразно по всей статье: не по алфавиту, а по мере цитирования.
 - Литературные ссылки следует указывать в квадратных скобках.
 - Список литературы должен быть оформлен в соответствии с установленными правилами (см. предыдущие номера журнала).
-

