

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Терапия мезенхимальными
стволовыми клетками**

**Молекулярно-генетические
факторы прогноза
при хроническом лимфолейкозе**

**Веро-кладрибин
при волосато-клеточном лейкозе**

**Кэмпас при хроническом
лимфолейкозе
и грибовидном микозе**

Выбор препаратов аспарагиназы

Кандидоз

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ONCOHEMATOLOGY

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

докт. мед. наук проф. М.А. Волкова

Заместитель главного редактора

Докт. мед. наук проф. Д.Ш. Османов

Ответственный секретарь

канд. мед. наук А.Д. Ширин

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Докт. мед. наук Е.А. Демина

Докт. мед. наук Г.С. Тумян

Докт. мед. наук проф. М.А. Френкель

Докт. мед. наук А.В. Попа

Докт. мед. наук А.И. Павловская

Докт. мед. наук проф. Б.П. Копнин

Докт. мед. наук проф. Е.В. Домрачева

Канд. мед. наук Е.В. Чигринова

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. M.A. Volkova, MD

Deputy Editor

Prof. D.Sh. Osmanov, MD

Executive Secretary

A.D. Shirin, PhD

EDITORIAL BOARD

E.A. Demina, MD

G.S. Tumyan, MD

Prof. M.A. Frenkel, MD

A.V. Popa, MD

A.I. Pavlovskaya, MD

Prof. B.P. Kopnin, MD

Prof. E.V. Domracheva, MD

E.V. Chigrinova, PhD

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 г .

Адрес редакции:

125009, Москва,

ул. Б. Дмитровка, д. 9, стр. 7.

тел./факс: 8(495) 252-96-19,

629-78-25.

e-mail: abv@abvpress.ru

www.netoncology.ru

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна

Заведующая редакцией Е.В. Колесникова

Редактор Т.Е. Дубинина

Корректор Т.А. Афанасьева

Дизайн и верстка А.В. Амаспюр

ISSN 1818-8346.

Онкогематология. 2007. № 1. 1—80

© ООО «АБВ-пресс», 2007

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору за соблюдением
законодательства в сфере массовых
коммуникаций и охране культурного
наследия 9 июня 2005 г.
ПИ № ФС77-21308

Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж 1500 экз.

2007

СОДЕРЖАНИЕ

ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Е.Б. Владимирская

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в клеточной терапии	4
---	---

БИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

А.И. Захарова, Т.Н. Обухова

Молекулярно-генетические маркеры как факторы прогноза при хроническом В-клеточном лимфолейкозе	17
---	----

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

М.А. Волкова, М.Ю. Кичигина, Н.С. Потеев, Н.П. Теплюк, А.Г. Курьянова

Паранеопластическая пузырчатка — редкое аутоиммунное осложнение при хроническом лимфолейкозе	24
---	----

ТЕРАПИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

*Ю.Е. Рябухина, А.Д. Ширин, О.Л. Тимофеева,
Н.Н. Тупицын, М.А. Френкель, Н.А. Купрышина, М.А. Волкова*

Опыт лечения волосато-клеточного лейкоза новым отечественным препаратом веро-кладрибином	31
---	----

Т.Е. Бялик, О.Л. Тимофеева, М.А. Волкова

Первый российский опыт лечения хронического лимфолейкоза с аутоиммунными осложнениями антителами против антигена CD52 (кэмпас)	39
---	----

В.А. Доронин, Ю.А. Криволапов, А.В. Нечеснюк, А.В. Пивник

Комбинированное использование препарата кэмпас и тотального облучения кожи при грибовидном микозе	42
--	----

*П.Н. Барламов, М.Е. Голубева, Г.В. Фирсова, Э.Р. Васильева, С.В. Мересий,
О.В. Канюкова, И.В. Климова, А.А. Шутылев, М.А. Автоменко, В.В. Шеколов, У.В. Заичкина*

Применение эпрекса при анемии, связанной с лимфопролиферативными заболеваниями	48
--	----

НОВОЕ ОБ ИЗВЕСТНЫХ ПРЕПАРАТАХ

А.В. Попа

Возможности адекватного выбора различных препаратов аспарагиназы	52
--	----

В.В. Птушкин

Влияние низкомолекулярных гепаринов на выживаемость онкологических больных	57
--	----

ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

В.Б. Ларионова, Д.А. Быков

Кандидоз при гемобластозах	61
----------------------------------	----

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СЪЕЗДЫ

Материалы IV съезда онкологов и радиологов стран СНГ, секция «Гемобласты»	71
---	----

Материалы III Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы»	72
--	----

Материалы X Российского онкологического конгресса. «Гемобласты»	78
---	----

C O N T E N T S

BASIC RESEARCH IN PRACTICE

E.B. Vladimirskaia

Mesenchymal stem cells (MSCs) in cell therapy.	4
---	---

BIOLOGY OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

A.I. Zakharova, T.N. Obukhova

Molecular-genetic markers: prognostic factors in B-cell chronic lymphocytic leukemia.	17
---	----

RARE AND DIFFICULT HEMATOLOGIC SYNDROMES

M.A. Volkova, M.Yu. Kitchigina, N.S. Potekaev, N.P. Teplyuk, A.G. Kupriyanova

Paraneoplastic pemphigus — a rare autoimmune complication in patients with chronic lymphocytic leukemia	24
--	----

THERAPY OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

*Yu.E. Ryabukhina, A.D. Shirin, O.L. Timofeeva,
N.N. Tupitsyn, M.A. Frenkel, N.A. Kupryshina, M.A. Volkova*

Experience of treatment of hairy cell leukemia with new drug Vero-cladribine.	31
--	----

T.E. Byalik, O.L. Timofeeva, M.A. Volkova

Treatment of chronic lymphocytic leukaemia and autoimmune complications with antibody targeted to the CD52 antigen (Campath) - the first Russian experience	39
--	----

V.A. Doronin, Y.A. Krivolapov, A.V. Nechesnyuk, A.V. Pivnik

Combined use of Campath and total skin electron beam irradiation in mycosis fungoides	42
---	----

*P.N. Barlamov, M.E. Golubeva, G.V. Firsova, E.R. Vasilyeva, S.V. Meresiy,
O.V. Kanukova, I.V. Klimova, A.A. Shutilev, M.A. Avtomenko, V.V. Shekotov, U.V. Zaychykina*

Eprex in the management of anemia related to lymphoproliferative disorders.	48
--	----

NOVEL DATA ON WELL-KNOWN DRUGS

A.V. Popa

The abilities of adequate choice of different asparaginase products	52
---	----

V.V. Ptushkin

Impact of low-molecular-weight heparins on survival of cancer patients	57
--	----

COMPLICATIONS OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES AND THEIR TREATMENT

V.B. Larionova, D.A. Bykov

Candidiasis in hematologic malignancies	61
---	----

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, CONGRESSES

Materials of IV Congress of CIS oncologists and radiologists, section «Hematologic malignancies» . . .	71
--	----

Materials of III Russian conference with international participation «Malignant lymphomas».	72
---	----

Materials of X Russian oncology congress, plenary session «New drugs in oncohematology» and other lectures on problems of hematologic malignancies	78
---	----

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ (МСК) В КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Е.Б. Владимирская,
Израиль

Ключевые слова: стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, пластичность, терапия

Существование в костном мозге наряду со стволовыми кроветворными клетками стволовых клеток стромы, образующих в культуре колонии фибробластоподобных клеток, было впервые показано А.Я. Фриденштейном и соавт. [1]. Эти клетки получили название колониеобразующих предшественников фибробластов (КОЕ-ф). Стволовая природа КОЕ-ф (способность к самообновлению и дифференцировке в различные мезенхимальные и немезенхимальные элементы) была подтверждена в многочисленных исследованиях [2–5]. В связи со способностью этих клеток к самоподдержанию и дифференцировке в различные клеточные линии мезенхимы (остеоидную, хондрогенную, адипогенную) они позднее получили название мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [6], или мезенхимальных клеток-предшественников (МКП) [7]. В последние годы в литературе чаще всего используется термин МСК. Независимо от используемой терминологии, во всех исследованиях имеются в виду прилипающие мезенхимальные клетки, при культивировании *ex vivo* образующие колонии веретенообразно вытянутых клеток, по морфологии напоминающих фибробласты.

МСК в последние годы широко используются в клеточной терапии. Направления этой терапии, связанные с основными свойствами МСК, могут быть разделены на 3 группы:

- поддержка кроветворения при котрансплантации с гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК);
- замещение и восстановление функции поврежденных негемопоэтических тканей (кости, хряща, скелетных мышц, сердечной мышцы, нервной ткани, печени и др.);
- подавление иммунных конфликтов при аллогенной неродственной трансплантации и тяжелых аутоиммунных процессах.

Рассмотрим подробнее каждое из них.

Котрансплантация с ГСК

Это направление клеточной терапии связано с основными свойствами МСК: способностью формировать стромальное микроокружение кроветворного костного мозга; обеспечивать прикрепление кроветворных клеток и снабжение их необходимыми цитокинами и ростовыми факторами; участвовать в строительстве и васкуляризации костного плацдарма.

Дополнительным основанием для развития этого вида терапии стали наблюдения о снижении числа клоногенных фибробластов после аллогенной трансплантации ГСК на протяжении нескольких лет у детей и практически пожизненно у взрослых [8].

В течение долгого времени считалось, что строма не трансплантируется. Основанием для этого послужили данные о том, что МСК, выращенные из костного мозга реципиента в разные сроки после аллогенной трансплан-

тации, в подавляющем большинстве случаев не имели признаков донорского происхождения [9]. Однако встречались и единичные противоположные наблюдения в эксперименте [10] и клинике [11]. Такое различие может быть объяснено тем, что содержание МСК в трансплантате костного мозга, составляющее менее 1%, обычно было ниже уровня, необходимого для успешного приживления, а положительные результаты были получены при переливании достаточно большого количества МСК.

Проведенные в конце 1990-х годов исследования по трансплантации костномозговых стромальных клеток при незавершенном остеогенезе как в эксперименте, так и у людей подтвердили трансплантабельность МСК и положили начало широкомасштабным исследованиям в этой области.

Результаты доклинических испытаний котрансплантации МСК с кроветворными стволовыми клетками на экспериментальных моделях [12–16] позволили прийти к следующим заключениям:

- МСК ускоряют и улучшают приживление ГСК;
- действие МСК, стимулирующее приживление и пролиферацию ГСК, не является линейно-специфическим, способствует в равной мере пролиферации миелоидных и лимфоидных клеток;
- действие МСК реализуется через высвобождение цитокинов, регулирующих приживление (SDF1), пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток (ГМ-КСФ, Г-КСФ, SCF, ИЛ-6) и иммуносупрессивный эффект (активин-А);
- котрансплантация гемопоэтических стволовых клеток с МСК обеспечивает приживление даже относительно небольшого количества CD34+ клеток.

Эти данные явились основанием для клинического использования МСК вместе с ГСК с целью повышения эффективности трансплантации гемопоэтической ткани.

В этом направлении особенно успешно работает группа ученых из Кливленда, США [17–20].

Клинические испытания I фазы подтвердили, что МСК могут быть выделены в достаточном количестве из аспирата костного мозга и после 4–7 пассажей в культуре введены пациенту в количестве до 50×10^6 без осложнений и побочных эффектов [17]. При этом МСК, выращенные из костного мозга реципиентов в различные сроки после трансплантации (от 17 до 192 мес), демонстрируют черты частичного, а чаще полного химеризма [21].

Мультицентровые исследования II–III фазы, проведенные на достаточно большом контингенте больных со злокачественными и незлокачественными заболеваниями [22], показали, что котрансплантация ГСК с МСК, выращенными в культуре (4–7 пассажей) и введенными внутривенно в количестве $1,0–5,0 \times 10^6$ за 4 ч до ГСК, приводила к более быстрому приживлению ГСК, а также

к снижению частоты и интенсивности острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Эти данные позволяют предположить, что наиболее перспективным методом котрансплантации ГСК и МСК может стать при неродственной аллогенной трансплантации, а также в случаях с ограниченным количеством ГСК в трансплантате, например в пуповинной крови.

МСК в клеточной терапии негематологических заболеваний

Клетки стромального микроокружения характеризуются очень высокой пластичностью, т.е. способностью в своей дифференцировке преодолевать барьеры линейной специфичности, приобретая профиль экспрессии и функциональный фенотип, уникальные для клеток других тканей. Многократно и убедительно показано, что клоны стромальных адипоцитов под действием определенных стимуляторов могут подвергаться остеогенной дифференцировке и образовывать кость *in vivo* [23, 24], фибробласты могут превращаться в адипоциты [25, 26], а хондроциты — в остеогенные клетки и обратно [27, 28]. Разработаны условия стимуляции направленной дифференцировки МСК в культуре, подтвержденной специфическими молекулярными стигматами (табл. 1).

Такая пластичность в пределах клеточных элементов стромального микроокружения, т.е. в пределах мезенхимальной ткани, получила название ортодоксальной пластичности [46].

Способность МСК при трансплантации *in vivo* превращаться в остеобласты стали использовать для **репарации кости** с начала 1990-х годов. Это и положило начало клеточной терапии с МСК.

Локальная трансплантация стромальных фибробластов, размноженных в культуре, неоднократно применялась для реконструкции костных дефектов как у лабораторных животных, так и в экспериментальной терапии

[47—53]. Были получены обнадеживающие результаты, требующие, однако, серьезных клинических испытаний с целью упрощения и стандартизации культуральных условий наработки МСК, выбора состава и структуры оптимальных носителей стромальных клеток, установления числа клеток, необходимых для регенерации нужного объема кости.

Были предприняты отдельные попытки локального применения МСК в лечении остеоартроза для восстановления утраченного внутрисуставного хряща или торможения его прогрессирующей деструкции [54]. Эта актуальная проблема нуждается в дальнейшей разработке.

Наиболее существенные результаты были получены при использовании МСК в лечении редкой генетической патологии — незавершенного остеогенеза (НО). Сутью патологии является генетическое расстройство остеобластов, экспрессирующих дефектный тип коллагена I, основного структурного белка кости. Через несколько месяцев после трансплантации в различных органах мышци-реципиента (кость, хрящ, легкие, селезенка) были выявлены МСК донорского происхождения. При этом в кости донорские МСК дифференцировались в остециты, продуцирующие нормальный уровень коллагена I типа [10]. Аналогичные результаты были получены при одновременной трансплантации аллогенных стромальных и костномозговых клеток детям с НО, что сопровождалось существенным клиническим улучшением: уменьшением частоты спонтанных переломов, нормализацией темпа роста кости, улучшением ее минерализации [11, 55]. Однако многие вопросы остаются нерешенными. Введение детям с НО генетически меченных МСК показало, что при наличии выраженного клинического эффекта и существенной нормализации структуры и состава кости содержание остецитов донорского происхождения в кости

Таблица 1. Дифференцировочный потенциал МСК *in vitro* при ортодоксальной пластичности [4]

Направление дифференцировки	Стимуляция	Молекулярный фенотип	Свойства
Адипоциты	Дексаметазон + изометилметилксантин [29]. Дексаметазон + изометилметилксантин + индометацин + инсулин [30,31]. Дексаметазон + инсулин [32]	PPAR γ 2 C/EBP β aP2 Адипсин Лептин Липопротеин липаза [30, 33, 34]	Накопление капель жира в цитоплазме [35]
Хондроциты	ТФР β 3 + аскорбиновая кислота [30]. ТФР β 1 + аскорбиновая кислота [32]	Cbfa-1 Коллаген типов II и X Агрекан [36, 37]	Матрикс, обогащенный протеингликанами и коллагеном типов II и X [30,32]
Остеобласты	Дексаметазон + β -глицерофосфат + аскорбиновая кислота [38]	Cbfa-1 Щелочная фосфатаза Костный сиалопротеин Остеопонтин Остеокальцин Коллаген типа I [30, 33, 37, 40]	Минерализованный матрикс [39]
Теноциты	BMP-12 [41]	Коллаген типа II Протеингликаны [42]	Улучшают биомеханические свойства имплантированного сухожилия [42]
Клетки, поддерживающие гемопоз	Гидрокортизон + лошадиная сыворотка [43]. Гемопоэтические стволовые клетки [44]	—	Поддерживают дифференцировку CD34+ клеток [43]. Поддерживают образование остеокластов [44]. Поддерживают мегакарио- и тромбоцитопоз [45]

реципиента спустя 6 мес после трансплантации не превышало 2%. Было высказано несколько предположений, объясняющих этот феномен [11]: небольшая фракция нормальных остеобластов достаточна для нормализации работы стромального микроокружения остеоцитов; остеобласты донорского происхождения — короткоживущая популяция, резко сократившаяся к моменту исследования (80—100 дней), в то время как нарабатанные ими нормальные волокна коллагена обеспечивают депонирование минералов в матриксе кости значительно дольше. Недостаточная продолжительность наблюдения не позволяет пока оценить длительность приживления МСК и отдаленные результаты. В марте 2004 г. в банке данных по клиническим протоколам (включает 31 700 клинических испытаний из 130 стран; <http://clinicaltrials.gov>) было зарегистрировано пилотное исследование NCT00187018 «МСК-терапия незавершенного остеогенеза», выполняемое группой исследователей из St. Jude Children's Research Hospital (Мемфис, США), цель которого — разработка адекватной тактики и теоретического обоснования использования трансплантации МСК в лечении НО у детей.

В последние годы литературу захлестнула волна работ о проявлениях так называемой **неортодоксальной пластичности** МСК. Оказалось, что культивирование МСК с использованием определенных стимуляторов может вызвать дифференцировку стромальных клеток в поперечно-полосатые и гладкие мышечные клетки, в кардио-

миоциты, в клетки нервной ткани, печени, почек, поджелудочной железы. Образованные таким образом клетки имеют характерный для своей ткани фенотип, а иногда и соответствующую функциональную активность (табл. 2). Появились сообщения и о том, что при введении генетически меченных МСК экспериментальному животному метка обнаруживалась в клетках мозга [71], кардиомиоцитах [72] и других органах. Таким образом, МСК, принадлежащие мезодермальному эмбриональному росту, в своей дифференцировке оказались способными преодолевать казавшиеся ранее незыблемыми барьеры эмбрионального развития, превращаясь в клетки тканей, происходящих из эктодермального (нервная ткань) и энтодермального (печень, поджелудочная железа, мочевыводящие пути) эмбриональных ростков.

Эти работы положили начало новой эре использования МСК в клеточной терапии болезней, не связанных с органами кроветворения. Одним из побудительных мотивов широкого использования МСК явилось то, что эти клеточные элементы легко выделить из различных тканей организма и быстро наработать в относительно несложных условиях культивирования.

Наиболее приближенным к клинике является использование МСК в клеточной терапии **болезней сердца**.

Дисфункция миокарда, вызванная связанным с атеросклерозом инфарктом миокарда, — самое частое заболевание и причина смерти взрослого населения. Из-

Таблица 2. Дифференцировочный потенциал МСК *in vitro* при неортодоксальной пластичности

Направление дифференцировки	Стимуляция	Молекулярный фенотип	Свойства
Поперечно-полосатые клетки скелетных мышц	5-Азациитидин [56,57]	MyoD, Myf 5 и 6, MEF-2, миогенин, MRF4, миозин [56, 57]	Многоядерные клетки, способные к сокращению [59]
Гладкомышечные клетки	PDGF-BB [57]	ASMA, Metavinculin, Calponin, h-Caldesmon, гладкомышечный актин [57,60]	—
Клетки миокарда	bFGF [57]	GATA 4 and 6, Сердечный тропонин I и C, Sarcomeric-actin, Slow twitch my-osin, ANP [57]	—
Астроциты	DMSO+ дексаметазон	Глиальный фибриллярный кислый актин, Intermediate filament [61, 62]	Интегрировались в мозг эмбриона [61]
Олигодендроциты Нейроны	PDGF + EGF + линолеиковая кислота [62] DMSO/BHA [63]	Галактоцереброзид [61], нейрофиламент, тубулин В III, синаптофизин [61,62], нестин, нейрогенин 2, NeuroD1, Neurog2, NSI1 [63]	Приобретают клеточную морфологию нейронов. Интеграция в неонатальный мозг [61] и мозг крыс, мышей при экспериментальном инсульте
Клетки печени	HGF и онкостатин [64] Кокультивирование с клетками печени [66]	Клетки приобретают полигональную форму. Альбумин, альфа-фетопротеин. Экспрессия транскрипционных факторов с/EBP β и HNF4 α [64,65]	Улучшает функцию печени при экспериментальном циррозе у крыс [66]
β -клетки поджелудочной железы	Среда, кондиционированная островками поджелудочной железы, кокультивирование с островками поджелудочной железы [67,68] Высокая концентрация глюкозы, никотинамид, β -меркаптоэтанол [69]	IPF1, HLXB9, FOXA2 — транскрипционные факторы раннего развития инсулин-продуцирующих островков. Цитокератин 18 и 19 — маркеры эпителия протоков поджелудочной железы [68]. Типичная морфология клеток островков поджелудочной железы, нестин, секреция инсулина [69]	Снижался уровень глюкозы при введении крысам с экспериментальным диабетом [69]

вестно, что кардиомиоциты *in situ* не обладают способностью к самостоятельной регенерации: по-видимому, в миокарде отсутствуют внутренние механизмы, отвечающие за репарацию поврежденной ткани [72—74]. Высокопластичные стволовые клетки костного мозга, привнесенные в миокард извне, могут быть источником замещения и/или восстановления поврежденного миокарда. Клеточная терапия с их участием находится в центре внимания медицинской науки и практики [75—78].

Пилотные исследования влияния моноклеарной фракции костного мозга на репарацию миокарда в эксперименте и клинике оказались весьма успешными [79]. Однако оставалось неясным, с какими именно клеточными элементами, входящими в состав трансплантата, связан этот эффект, являются ли его продуцентами ГСК, МСК, клетки-предшественники кардиомиоцитов и/или эндотелиальных клеток или какие-либо другие воздействия. Накопившиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что МСК костномозгового происхождения представляют собой именно тот тип клеток, который может быть успешно использован для репарации миокарда. Данные исследований различных лабораторий показывают, что МСК под действием различных стимулов как *in vitro*, так и в эксперименте *in vivo* могут дифференцироваться в клетки, обладающие некоторыми чертами кардиомиоцитов [57]. При этом кокультивирование МСК и кардиомиоцитов человека вызывает формирование у МСК наиболее полного фенотипа кардиомиоцитов (экспрессия тяжелых цепей миозина, бета-актина и тропонина Т). При инкубации МСК в среде, кондиционированной кардиомиоцитами, обнаруживается экспрессия одного лишь бета-актина. Таким образом, создается впечатление, что для наиболее полной дифференцировки МСК в сторону кардиомиоцитов необходим тесный контакт с этими клетками [80].

Кроме того, отмечается, что МСК при интрамиокардиальном введении способны дифференцироваться в предшественники гладкомышечных клеток/перичитов (vSMS/PC) и эндотелиальных клеток [81,82]. При этом у собак с хронической ишемией миокарда продемонстрировано улучшение кровоснабжения и функции сердца, а иммунофлуоресцентный анализ показал локализацию МСК вблизи эндотелиальных и гладкомышечных клеток [83].

Преклинические испытания на моделях инфаркта и хронической ишемии миокарда у крупных животных (овца, собака, свинья) показали безопасность и доступность различных методов введения МСК (внутримиокардиального, интракоронарного, трансэпикардиального) [80].

Клинические испытания клеточной терапии инфаркта миокарда и сердечной недостаточности в последние годы включали в себя, в основном, протоколы с применением стволовых кроветворных клеток [84—86].

Несмотря на большое количество работ о дифференцировочных потенциях и эффективности использования МСК при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности на животных моделях, проникновение МСК в клеточную терапию болезней сердца человека только начинается.

Недавно были опубликованы результаты рандомизированного исследования эффективности внутрикоронарного введения МСК больным с острым инфарктом

миокарда [87]. После проведения этой терапии у больных наблюдалось улучшение функции сердца, подтвержденное инструментальными методами исследования и сопровождающееся улучшением общего состояния пациента.

Начато клиническое исследование I фазы, целью которого явилось определение переносимости, безопасности и эффективности внутримыокардиального введения смеси аутологичных МСК и моноклеарных клеток костного мозга во время операции аортокоронарного шунтирования. Смесь клеток вводили после завершения наложения анастомозов в миокард по периметру границы инфаркта [80]. Котрансплантация МСК и костномозговых клеток, по мнению авторов исследования, дополняет дифференцировочные способности МСК ангиогенными потенциями моноклеарной фракции костного мозга.

В сентябре 2006 г. в банке данных по клиническим испытаниям (<http://clinicaltrials.gov>) Медицинским центром Колумбийского университета зарегистрировано клиническое рандомизированное многоцентровое исследование II фазы (NCT00383630) «Трансплантация костномозговых клеток для улучшения функции сердца у лиц с терминальной формой сердечной недостаточности». Контингентом для данного исследования будут 75 пациентов, находящихся в листе ожидания пересадки донорского сердца в 13 центрах кардиохирургии США. Больным будет вводиться интракардиально смесь аутологичных моноклеарных клеток костного мозга и выращенных из него МСК. Цель исследования — сравнить безопасность и эффективность двух типов клеточной терапии, МСК и выделенных иммуноселекцией CD34+ ГСК, в улучшении функции сердца при терминальной сердечной недостаточности.

Перспективы лечения *нейродегенеративных заболеваний* головного и спинного мозга, последствий инсульта и травматического повреждения связаны с возможностью замещения и репарации этой ткани. Известно, что потенциал самообновления нервной ткани *in situ* очень низок и не имеет реального клинического значения. Трансплантация нервной ткани не может иметь терапевтического значения по этическим соображениям, а также и потому, что дифференцированные нервные клетки плохо переносят выделение и почти не приживаются. В то же время клоногенные невральные стволовые клетки (НСК), выделенные из эмбриональной ткани или выращенные из эмбриональных стволовых клеток, могут дифференцироваться в различные клетки мозговой ткани, а следовательно, замещать и репарировать ее в случаях поражения. В последние годы получены многочисленные свидетельства возможности трансдифференцировки МСК в различные виды клеток с фенотипом нервной ткани (нейроны, олигодендроциты, клетки астроглии) [63]. Эта конверсия по описаниям происходит очень быстро в культуральных условиях под действием специфических стимуляторов (см. табл. 2), она подтверждается морфологическими и иммунохимическими исследованиями [61—63]. Трансдифференцировка МСК подтверждена в исследованиях *in vivo* на экспериментальных моделях кровоизлияния в мозг [88, 89, 91] и болезни Альцгеймера [90], сопровождается улучшением моторной функции и общего состояния экспериментальных животных. При этом тип дифференцировки МСК зависит от местоположения в головном мозге: маркеры трансплантированных МСК выявлялись в нейронах гипоталамуса, в нейронах, астроцитах и олигодендроцитах коры, в нейронах и астроцитах вокруг очага кро-

воизлияния [89]. Использование этих свойств МСК, легко выделяемых и конвертируемых в культуру, для репарации нервной ткани представляется очень заманчивым. Однако эти исследования до сих пор не получили клинического развития, что связано с неоднозначной трактовкой результатов доклинических исследований.

Не менее интересные результаты получены при попытках репарировать с помощью МСК дегенеративные изменения в *печени, почках и поджелудочной железе* — органах, происхождение которых связано преимущественно с энтодермальным эмбриональным ростом.

При культивировании в средах, содержащих специфические стимуляторы дифференцировки печеночных клеток (см. табл. 2), или при кокультивировании с клетками печени МСК приобретают некоторые маркеры печеночных клеток (транскрипционные факторы с/ЕВРβ и HNF4α) и начинают экспрессировать альбумин и альфа-фетопротейн [64—66]. Генетические маркеры МСК обнаруживаются в клетках печени при введении их интрапортально мышам с экспериментальным циррозом печени (до 16% клеток печени содержат маркеры МСК), что сопровождается улучшением функции печени и общего состояния экспериментальных животных [65, 66]. Эти исследования, однако, не дают однозначного ответа о механизме действия МСК, нет убедительных доказательств трансдифференцировки МСК в печеночные клетки.

При использовании трансплантации МСК в лечении острой почечной недостаточности на экспериментальных моделях получен выраженный клинический эффект, отмечаются признаки восстановления структуры и функции почек [92, 93]. При этом генетическая метка трансплантированных МСК обнаруживалась в эпителиальных клетках почечных канальцев вне зоны поражения, что подтверждает тропность МСК к почечной ткани. Однако достоверных доказательств трансдифференцировки МСК в клетки эпителия почечных канальцев и клубочков найти не удается. Механизм лечебного эффекта остается неясным.

Диабет 1-го типа, вызванный аутоиммунным разрушением инсулинпродуцирующих β-клеток поджелудочной железы, является потенциальной мишенью для кле-

точной терапии. Была продемонстрирована способность МСК в культуре под действием стимуляторов созревания инсулинпродуцирующих островков поджелудочной железы и при кокультивировании с β-клетками поджелудочной железы (см. табл. 2) приобретать фенотип и морфологию этих клеток, а также секретировать инсулин [67—69]. Введение этих клеток подкожно крысам с экспериментальным диабетом вызывало у них временное снижение уровня глюкозы [69]. Использование МСК в клеточной терапии диабета, несмотря на пока еще небольшую и недостаточно доказательную экспериментальную базу, несомненно, имеет большие клинические перспективы.

Иммуномодулирующие свойства МСК

МСК, как стало известно в последние годы, обладают еще одной, возможно, уникальной особенностью — иммуносупрессивными свойствами и играют роль модуляторов межлимфоцитарных взаимодействий (табл. 3).

Иммунологические особенности МСК связаны с определенными генетически детерминированными свойствами. На поверхности МСК спонтанно экспрессируются антигены HLA класса I, но не HLA класса II. Последние обнаруживаются в МСК внутриклеточно, и их перемещение на поверхность происходит под действием интерферона-γ [94]. Это свойство весьма стабильно и не меняется при дифференцировке МСК, наиболее выражено у остеогенных предшественников. МСК не экспрессируют молекулы, стимулирующие В-клеточную пролиферацию (В-7, CD40, CD40L, CD80, CD86), и, напротив, экспрессируют антигены, вовлеченные в Т-клеточные взаимодействия (VCAM-1, ICAM-1, LFA-3) [113]. Кроме того, МСК экспрессируют активин-А, подавляющий В-клеточный лимфопоэз [114].

Молекулярные механизмы иммуномодуляторного воздействия МСК до конца не ясны, однако можно выделить основные события:

- взаимодействие с лимфоцитами, которое выражается в ингибции пролиферации спленоцитов, Т- и В-лимфоцитов, блокировании образования регуляторных CD4⁺ Т-клеток, прекращении секреции эффекторных Т- и НК-клеток. В этом участвуют растворимые факторы, такие, как ИЛ-10, ТФР-β, HGF и простагландин E2;

Таблица 3. Участие МСК в аллогенном иммунном ответе

Мишень действия	Действие МСК	Источники
Аллореактивность лимфоцитов	Подавляет пролиферацию аллогенных лимфоцитов, аллореактивную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов (растворимые факторы), активирует апоптоз	[94—101]
Функция АПК	Ингибирует созревание АПК/ДК; дифференцировку/функцию ДК моноцитарного происхождения; аллогениндуцированную дифференцировку ДК. Уменьшает секрецию цитокинов ДК; действие наивных и эффекторных Т- и НК-клеток; аллостимуляторную способность ДК. Индуцирует образование CD4 ⁺ регуляторных/супрессорных Т-клеток	[102—106]
Лизис цитотоксическими Т- и НК-клетками	Ингибирует образование цитотоксических лимфоцитов, не снижая литической способности уже образованных цитотоксических Т- и НК-лимфоцитов	[106]
Толерантность к аллогенным тканям	Индуцирует длительное приживание кожного трансплантата	[96]
РТПХ после трансплантации аллогенного КМ	Уменьшает выраженность острой РТПХ при котрансплантации с родственными/неродственными ГСК	[99, 106—111]
Опухолевый рост	Сдерживает пролиферацию меланомных клеток	[112]

Примечание. АПК — антигенпрезентирующие клетки; НК — натуральные киллеры; КМ — костный мозг.

- жесткая ингибция образования дендритных клеток (ДК) из моноцитов под действием ГМ-КСФ и ИЛ-4;
- индукция общей и антигенспецифической иммуносупрессии, что достигается ингибцией аллоантиген-индуцированной дифференцировки ДК, преимущественной активацией клонов Т-лимфоцитов супрессорного фенотипа и продукцией растворимых иммуносупрессивных факторов.

Физиологическое значение иммуносупрессивной активности МСК до конца не ясно. Возможно, таким образом формируется запрет иммунных реакций на территории костного мозга. Эти свойства МСК начали широко использовать в клеточной терапии.

Особые надежды возлагаются на использование МСК в котрансплантации с аллогенными ГСК для лечения тяжелой острой и хронической РТПХ. Первые результаты показали их высокую эффективность [111, 115]. Интересен случай, описанный К. Le Blanc [116]: трансплантация гаплоидентичных МСК (от матери) 9-летнему ребенку с острой РТПХ IV степени, поражением кишечника и печени купировала эту реакцию, состояние кишечника и печени нормализовалось и остается таковым в течение года после МСК-терапии. Примечательно и то, что МСК при этом обладают иммунной толерантностью, не нуждаются в совместимости с тканями реципиента.

На сайте Интернета по клиническим испытаниям (<http://clinicaltrials.gov>) зарегистрировано 2 протокола клинических испытаний МСК в лечении тяжелой РТПХ:

- «Инфузия донорских мезенхимальных стволовых клеток пациентам с острой и хронической РТПХ после проведения трансплантации донорских стволовых клеток» — многоцентровое клиническое испытание I фазы, проводится Национальным институтом рака США, номер гос. регистрации NCT00361049, начало набора больных — август 2006 г.;

- «Оценка роли мезенхимальных стволовых клеток в лечении РТПХ» — открытое неконтролируемое нерандомизированное клиническое испытание I—II фазы, проводится христианским медицинским колледжем (Веллори, Индия), номер гос. регистрации NCT00314483.

Несомненные клинические перспективы имеет способность МСК тормозить пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, ответственных за развитие аутоиммунных расстройств [117]. Были получены хорошие результаты в лечении экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей [118], исследования в этой области продолжаются.

Использование МСК в модуляции иммунного ответа только начинается, многое в механизмах взаимодействия МСК с компонентами иммунной системы остается неясным. Однако несомненно, что МСК могут быть активным компонентом в лечении иммунных конфликтов, индукции иммунной толерантности и снижении трансплантационных осложнений, связанных с отторжением трансплантата и развитием РТПХ.

Источники выделения МСК для проведения клеточной терапии

МСК, отличающиеся характерными иммунофенотипическими признаками и дифференцировочными потенциями, обнаруживаются во многих тканях организма: надкостнице и мышечной ткани [119], костном мозге, печени и крови плода [120], жировой ткани [121, 122], пуповинной крови [123, 124]. Наличие МСК в перифери-

ческой крови человека вызывает сомнение: по одним данным, МСК в крови отсутствуют [125], по другим, их содержание очень низкое [126] и выявляется только после действия мобилизующего цитокина (например Г-КСФ) [127].

Значение для клеточной терапии имеют, в основном, 3 источника МСК: костный мозг, жировая ткань и пуповинная кровь. Выбор этих тканей определяется их доступностью, относительной атравматичностью выделения (особенно это касается пуповинной крови) и достаточно высоким содержанием МСК. Нароботка МСК происходит в условиях культивирования КОЕ-ф, общих для МСК из всех источников: отсутствие манипулирования с клетками после выделения, прилипание к пластике, наличие в среде эмбриональной телячьей сыворотки.

В исследованиях разных авторов показана идентичность основных свойств МСК, полученных из разных источников: типичная морфология; характер роста в культуре; способность дифференцироваться под действием специфических стимуляторов в остеогенные, адипогенные и хондрогенные предшественники [4]; поддержка кроветворения в культуре [128]; экспрессия общих поверхностных маркеров и идентичность профиля экспрессии большинства генов [129]. Есть и некоторые различия: МСК, полученные из костного мозга, более коммитированы к остеогенезу, а выделенные из пуповинной крови — к ангиогенезу [130]; эффективность колониеобразования КОЕ-ф из костного мозга ниже, чем из жировой ткани, однако клеточность колоний выше [131]. МСК, выделенные из пуповины доношенных новорожденных с помощью ферментного расщепления [132], отличались от МСК костного мозга более высокой пролиферативной активностью и низкой экспрессией CD106 и HLA-ABC, что свидетельствует о более низкой аллореактивности этих клеток.

При анализе фенотипа и генотипа МСК следует иметь в виду, что исследованию подвергаются не первичные клетки, а МСК, размноженные в культуре под действием различных стимуляторов и других экзогенных факторов, способных влиять на отдельные эпителии поверхностных молекул и менять экспрессию тестируемых генов. Возможно, эти обстоятельства определяют некоторую изменчивость маркерных характеристик МСК и не связаны с их происхождением. Можно согласиться с Р. Bianco и соавт. [133], считающими, что определять фенотип и генотип МСК так же сложно, как «стрелять по движущейся мишени».

Механизмы пластичности МСК и их роль в репарации поврежденных тканей

Как было показано в предыдущих разделах, в клеточной терапии с использованием МСК различают несколько направлений: поддержка кроветворения и ускорение приживления трансплантата; снижение аллореактивности при трансплантации и уменьшение аутоиммунных конфликтов; репарация и замещение поврежденных тканей.

Механизмы действия МСК в первых двух направлениях были рассмотрены выше. В настоящем разделе будут проанализированы механизмы пластичности МСК, обеспечивающие их участие в процессах репарации тканей.

Механизмы ортодоксальной и неортодоксальной пластичности, по-видимому, различны. В первом случае речь идет о линейно-специфической дифференцировке МСК в различные мезенхимальные клеточные элементы (кость, хрящ, жировая и периваскулярная ткань), состав-

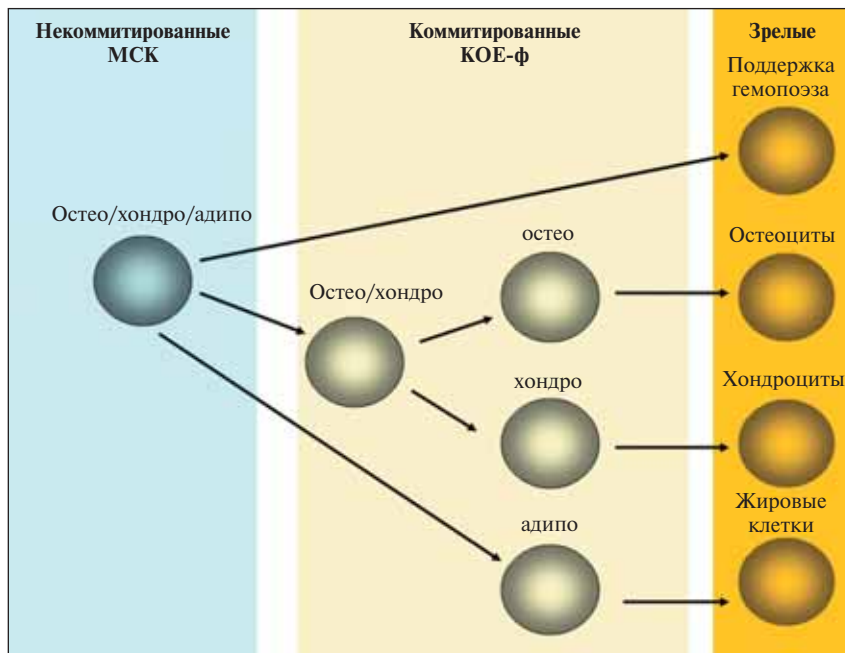


Рис. 1. Модель ортодоксальной чувствительности МСК. Объяснения в тексте

ляющие строму органа, в том числе стромальное микроокружение кроветворения. Во втором случае имеет место дифференцировка, преодолевающая не только межтканевые, но и межэмбриональные барьеры: МСК — производные мезодермального эмбрионального роста, дифференцируются в ткани, происходящие из эктодермального (например, нервная ткань) и энтодермального (например, миокард, печень, поджелудочная железа) эмбриональных ростков. Очевидно, что и рассматривать эти виды трансформаций следует отдельно.

В рамках ортодоксальной пластичности МСК ведут себя как обычные стволовые клетки в постнатальный период — дают начало всем дифференцированным элементам своей ткани. Несмотря на большое количество исследований, остаются до конца не ясными механизмы ортодоксальной пластичности: происходят ли репрограммирование и трансдифференцировка зрелых клеток (остеобластов, фибробластов и жировых клеток) или имеют место дедифференцировка зрелых элементов и образование новых клеточных типов по иерархической модели из МСК. Клональные исследования дифференцировки МСК [134, 135] заставляют отдать предпочтение иерархической модели, представленной на рис. 1. Согласно этой модели, МСК стромального микроокружения полипотентны, могут дифференцироваться во все мезенхимальные элементы, теряя в определенной последовательности свою полипотентность по мере продвижения по иерархической лестнице. Как показали исследования, выполненные на выделенных клонах и линиях МСК [133—135], ключевым направлением дифференцировки этих клеток является остеогенное, что подтверждается постоянной экспрессией в этих клетках на всех этапах иерархической лестницы ранних генов остеогенной дифференцировки (ген коллагена I типа и транскрипционные факторы $CBF\alpha 1$, OSX и OPN). Ранние предшественники МСК экспрессируют также гены ранней адипогенной (LPL — липопротеинлипаза) и хондрогенной ($COLX$ — коллаген X типа) дифференцировок. По мере созревания МСК первой теряется способность

дифференцироваться в сторону жировых клеток. По данным А. Muraglia и соавт. [134], способностью к остеогенной дифференцировке обладают 60—80% первичных клонов МСК костного мозга человека, остеогенные и хондро/адипогенные клоны не выявлены.

Для объяснения механизмов неортодоксальной пластичности существует несколько моделей. Первой версией (казалось бы, лежащей на поверхности) была гипотеза о существовании в постнатальный период среди элементов МСК тотипотентных клеток, обладающих способностью, подобно эмбриональным стволовым клеткам (ЭСК), давать начало клеткам любых тканей. Действительно, такие клетки были выделены из культур МСК, выращенных в определенных условиях, в обедненной питательной среде [136,137]. Источником их явились прилипающие клетки костного мозга и других органов [138] мы-

ши, крысы и человека [139]. Эти клетки получили название МАРС (multipotent adult progenitor cells) [136]. Под действием специфических индукционных сред в культуре была получена дифференцировка МАРС в клетки с морфологическими и фенотипическими характеристиками нейронов, астроцитов и олигодендроцитов [139], а также гепатоцитов [140]. При внутривенном введении генетически меченных МАРС облученной или иммунодефицитной мыши обнаруживалась их дифференцировка в гемопоэтические клетки, эпителиальные клетки печени, легких и кишечника [137]. МАРС способны к длительному самообновлению, экспрессируют высокий уровень теломеразы, укорочение теломера отсутствует после многократных делений [141]. Иными словами, МАРС обладают, казалось бы, всеми свойствами тотипотентных стволовых клеток и могут быть выделены из популяции МСК. Однако остается неизвестным, являются ли МАРС субпопуляцией МСК, нормально существующей у человека, или их способности представляют собой феномен, развивающийся в особых условиях культивирования. До сих пор никому не удалось выделить эти клетки из тканей в нативном виде, до культивирования. Вопрос о существовании этих клеток *in situ* остается открытым.

Основные доказательства неортодоксальной пластичности МСК, как было показано в предыдущих разделах, получены при их культивировании в индукционных средах *in vitro*. Эти доказательства могут быть разделены на 3 уровня: морфология клеток, иммунофенотипическая характеристика, экспрессия генов. Специфическая функциональная активность трансформированных клеток обычно рассматривается на экспериментальных моделях той или иной патологии при введении этих клеток *in vivo*.

Приобретение МСК специфических морфологических черт подробно рассмотрено на примере невральных клеток с использованием замедленной (цейтраферной) микрокиносъемки [142]. Показано, что специфические морфологические изменения, происходящие обычно в течение нескольких первых часов культивирования, являются не истинной трансформацией клеток, а артефак-

том — результатом дегенеративных изменений под токсическим воздействием DMSO/ВНА.

Экспрессия специфических дифференцировочных маркеров, выявляемая иммунохимически, происходит, как правило, слишком быстро для истинной трансформации, кроме того, их специфичность нередко вызывает сомнение [143]. Так, например, β III-tubuline, NeuN, Tau, CALD1, считавшиеся ранее маркерами невральных клеток, как показали исследования последних лет, неспецифичны для нервной ткани, их появление может быть результатом повышения экспрессии генов, характерных для МСК [144]. Кроме того, следует признать, что иммунофенотипическое исследование, анализирующее небольшое количество маркеров в клетках, вырванных из их физиологического «контекста», — недостаточное основание для установления клеточного типа.

Наиболее убедительным доказательством клеточной трансформации может быть анализ экспрессии генов с помощью микрочиповой диагностики, позволяющей проанализировать транскриптом (совокупностью транскриптов) десятков и сотен тысяч генов. Однако и в этом отношении МСК является сложным объектом, так как генная экспрессия этих клеток очень велика, число и разнообразие экспрессированных генов значительно выше, чем, например, в стволовых кроветворных клетках. В табл. 4 представлено сравнение транскриптов генов этих двух клеточных элементов, составленных при микрочиповом анализе экспрессии более тысячи генов, наиболее часто встречающихся в этих клеточных типах [145].

Изучение экспрессии более 20 000 генов, проведенное при химической индукции невральной диффе-

ренцировки МСК в культуре, показало отсутствие транскрипции специфических для нервной ткани генов и активацию тех же генов, что и при трансформации МСК в другие клеточные элементы, например, овальные клетки печени [142].

Таким образом, абсолютно достоверных доказательств трансдифференцировки МСК в немезенхимальные элементы в культуре не существует.

Механизмом пластичности, альтернативным трансдифференцировке, может быть слияние МСК с клеткой дифференцированных тканей и образование клетки-гибрида с активированными, вместо мезенхимальных, генами партнера по слиянию. В качестве примера можно привести слияние *ex vivo* фибробластов с миобластами, в результате чего ядра фибробластов начинают экспрессировать мышечную мРНК [146]. Начало этих исследований было положено двумя работами, опубликованными в Nature в 2002 г. N. Terada и соавт. [147] культивировали костномозговые клетки мыши с ЭСК и установили частоту слияния $1:10^5$ — $1:10^6$, гибридные клетки приобрели фенотип ЭСК. В работе Q. Ying и соавт. [148] кокультивировали нефракционированные клетки головного мозга мыши с ЭСК и установили частоту образования гибридных клеток $1:10^4$ — $1:10^5$, потомство было тетра- и гексаплоидным. Эти опыты показали, что слияние может быть ответственно за репрограммирование генной экспрессии соматических клеток (сущность пластичности) без необходимости возвращения к стволовым клеткам. При этом клетки не обязательно должны быть полиплоидными; тетраплоидные клетки, образованные после слияния, легко могут превращаться в диплоидные, особенно если слияния ядер не произошло (рис. 2).

Таблица 4. Сравнение экспрессии генов в МСК и в CD34+ клетках [145]

Молекулы клеточной адгезии	
МСК:	Laminin receptor 1, Integrin β 1 (fibronectin receptor), Integrin alpha V (vitronectin receptor), Collagens (type I alpha 1, type III alpha 1, type IV alpha 1, type V alpha 1, type VI alpha 1, type VI alpha 2, type VI alpha 3, type VII alpha 1, type XVI alpha 1), Transforming growth factor β -induced, Connective tissue growth factor, Chondroitin sulfate proteoglycan 2 (versican), Fibronectin 1, Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM), Milk fat globule-EGF factor 8 protein, Lysyl oxidase-like 2, MIC2, CD151 antigen, RAC1, RAB13, Protein tyrosine kinase 7, Ninjurin 1, Vinculin, Osteoblast specific factor 2, Syndecan 2, Zyxin, Cadherin 11
CD34:	Laminin receptor 1, Collagen type I alpha 1, CD164 antigen (sialomucin), Ninjurin 2, Selectin L, Macrophage erythroblast attacher, Integrin cytoplasmic domain-associated protein 1, Carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 4
Экстрацеллюлярные	
МСК:	Collagens (type I alpha 1, type III alpha 1, type IV alpha 1, type V alpha 1, type VI alpha 1, type VI alpha 2, type VI alpha 3, type VII alpha 1, type XVI alpha 1), SPARC (osteonectin), Insulin-like growth factor binding proteins 3, 4 and 6, Biglycan, Fibrillin 1, Fibronectin 1, Lysozyme, Macrophage migration inhibitory factor, Calgranulins A and B, Stanniocalcin 2, Lumican, Chondroitin sulfate proteoglycan 2 (versican), Granulin, Prosaposin, Connective tissue growth factor, 5-hydroxytryptamine receptor 1D, Tissue factor pathway inhibitor 2, Transforming growth factor β 1, Lysyl oxidase-like 1 and 2, Follistatin-like 1, Nucleobindin 1, Matrix metalloproteinases 2 and 19, Galectin 3, Transforming growth factor β -induced, Dickkopf homolog 3, Amyloid β (A4) precursor protein, Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 and 3, Microfibrillar-associated protein 2, Tumor protein translationally controlled 1, Cysteine-rich angiogenic inducer 61, PRSS11 (IGF binding), CR11, ACPP, TM4SF7
CD34:	Collagen type I alpha 1, Tumor protein, translationally controlled 1, Prosaposin, Calgranulin B, Nucleobindin 2, Lysozyme, Macrophage migration inhibitory factor, Tissue factor pathway inhibitor 2, Chorionic somatomammotropin hormone 1, Surfactant, pulmonary-associated protein C, DEF6, Ribonuclease RNase A family 2, Chondroitin sulfate proteoglycan 6 (bamacan)
Клеточная подвижность	
МСК:	Defensin alpha 1, Actins alpha 1, alpha 4 and β , Actin related protein 2/3 complex subunit 1B and subunit 2, Tumor necrosis factor receptor superfamily member 12 A, Annexin A1, Crystallin alpha B, Connective tissue growth factor, Moesin, Gap junction protein alpha 1, RAC1, Tropomyosin 2, Tropomyosin 1, Calgranulin A, Filamin A alpha, Fibronectin 1, Aldolase A
CD34:	Selectin L, Poly(A) binding protein nuclear 1, RalA binding protein 1, Crystallin alpha B, Aldolase A, Actin β , Annexin A1, Actin related protein 2/3 complex subunits 1B and 2, Nebulin-related anchoring protein, Carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 4

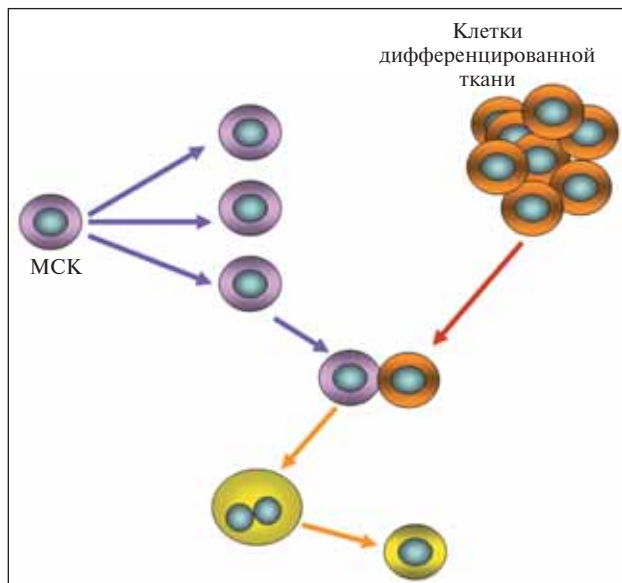


Рис. 2. Модель слияния МСК с дифференцированной негемопоэтической клеткой. Образуется клетка с двумя ядрами, при дальнейшем развитии превращается в диплоидную клетку с генной экспрессией, характерной для негемопоэтической клетки

Пока неясно, является ли слияние физиологическим механизмом репарации или исключением из правил. Предполагается, что в печени слияние — естественный путь репликации и дифференцировки гепатоцитов [149]. Было также показано, что слияние играет ведущую роль в репарации с помощью костномозговых клеток, скелетных мышц и кардиомиоцитов, а также в восстановлении клеток Пуркинью головного мозга [150]. Восстановление островков поджелудочной железы и клубочкового эпителия почек происходит, напротив, без слияния [151, 152]. Весьма примечательно, что только кокультивирование МСК с нервными клетками и кардиомиоцитами дает появление истинных маркеров этих клеток [142]. Это наводит на мысль, что механизм трансдифференцировки МСК в этих случаях может быть слияние.

Таким образом, приведенный выше фактический материал по неортодоксальной пластичности МСК позволяет, с нашей точки зрения, признать, что наиболее реальным механизмом трансдифференцировки МСК в клетки тканей мезодермального происхождения является слияние МСК и клетки дифференцированной ткани. В результате этого образуется клетка-гибрид, сохраняющая, с одной стороны, свойства МСК (характерные признаки стволовой клетки), а с другой — приобретающая свойства клетки, специфичные для партнера по слиянию (фенотип и генетическую программу дифференцировки специфической ткани). Такая клетка обладает, скорее всего, ограниченным пролиферативным потенциалом, с чем связано нахождение обычно небольшой доли трансформированных клеток в поврежденной ткани, являющейся мишенью терапии.

Трансплантация МСК как в клинике, так и в эксперименте почти всегда сопровождается благоприятным клиническим эффектом, зависящим от количества пересаженных клеток, но не от доли клеток с маркерами донорских МСК, обнаруженных в поврежденной ткани реципиента [11]. Более того, с накоплением клинического материала становится ясно, что МСК далеко не всегда

участвуют в замещении поврежденной ткани, являясь так или иначе источником вновь образованных клеток. Значительно чаще они обладают трофическим эффектом, несут с собой ферменты, цитокины и ростовые факторы, необходимые для защиты, спасения и восстановления тканей реципиента. Так, в тщательно проведенных экспериментальных исследованиях показано, что улучшение функции сердца в результате введения МСК в зону инфаркта связано не с трансдифференцировкой этих клеток в кардиомиоциты, а с тем, что они занимают зону некроза, препятствуя развитию рубца [153].

При лечении повреждения головного мозга МСК оказывают терапевтический эффект часто не путем замещения вновь образованной нервной ткани, а за счет переносимых и продуцируемых ими молекул. К ним можно отнести трофические факторы, оказывающие защитное, регенеративное и антиапоптотическое воздействие; ангиогенные факторы, способствующие ревазуляризации поврежденной зоны; противовоспалительные факторы, тормозящие организацию рубца и цитокинзависимое вторичное повреждение ткани; диуретические факторы, уменьшающие отек мозга [153]. При этом необходимо учитывать также уникальные иммуномодулирующие свойства МСК. Именно эти свойства, скорее всего, оказывают положительное воздействие при экспериментальном диабете [67, 68].

Все вышесказанное заставляет признать, что участие МСК в восстановлении поврежденных тканей — сложный, многофакторный процесс. Ведущую роль в нем играют, по-видимому, трофические и иммуномодулирующие свойства МСК, вызывающие репарацию поврежденных тканей, и гораздо меньшую — обновление тканей за счет образования из МСК тем или иным путем новых клеток.

Среди множества вопросов, вытекающих из анализа результатов клеточной терапии с участием МСК, основными представляются следующие.

— Что заставляет МСК двигаться к поврежденным тканям-мишеням и осуществлять «доставку на дом» всего, что обеспечивает клинический ответ на клеточную терапию?

— Почему это свойство возникает только после их выделения и введения в организм вновь, а не работает постоянно *in situ*?

В ответ на эти вопросы можно высказать несколько предположений:

— поврежденные ткани выделяют хемотаксические стимулы, к которым в высшей степени чувствительны МСК, имеющие рецепторы ко многим молекулам межклеточных взаимодействий и обладающие высокой подвижностью в ответ на действие хемотаксических факторов (см. табл. 4). Однако до мобилизации МСК находятся в тесной связи с другими элементами стромы и клетками тканей, в микроокружение которых они входят. Образно говоря, им мешают предсуществующие «социальные» связи;

— для восприятия этих стимулов МСК следует освободиться от своих обычных связей, должна установиться другая «иерархия приоритетов». При разрушении этих связей (мобилизация из костного мозга или других органов, культивирование, обработка ростовыми факторами и др.) рецепторы высвобождаются и становятся доступными для других, не продиктованных «социальной необходимостью» воздействий, например, хемотаксических стимулов поврежденных тканей.

Перспективы применения МСК в клеточной терапии

Использование МСК в клеточной терапии только начинается. Однако уже сейчас понятно, что возможности этих клеток уникальны. От других стволовых клеток, применяющихся в клеточной терапии, и в первую очередь кроветворных, МСК отличаются следующие особенности:

- выраженный трофический эффект;
- иммунная толерантность;
- способность подавлять аллореактивность и ауто-иммунные конфликты;
- возможность наработки больших количеств в культуре.

Дальнейшее развитие клеточной терапии с использованием МСК затрудняет то обстоятельство, что все свойства МСК изучаются не на первичных клетках, выделенных из костного мозга, жировой ткани или пуповинной крови, а на потомках этих клеток, размноженных в культуре и испытывающих на себе многие экзогенные воздействия. Трудность выделения первичных клеток связана с отсутствием специфических маркеров и низким содержанием МСК в тканях: в нефракционированном костном мозге человека — 0,01%, мышцы — 0,001—0,0001% [154]. Многие лаборатории находятся в поиске методов непосредственного выделения МСК из ткани человека и лабораторного животного.

Тем не менее уже сейчас можно сказать, что одним из перспективнейших направлений должно стать использование МСК в генной терапии врожденных и приобретенных заболеваний. Это определяется высокой способностью МСК к пролиферации и дифференцировке в культуре, выраженным хемотаксическим эффектом при введении в организм, и иммунологической толерантностью, позволяющей широко использовать донорские клетки, создавая банки генномодифицированных клеток.

Большие перспективы имеет использование иммуномодулирующего эффекта МСК в терапии аутоиммунных и аутоагрессивных заболеваний.

Дальнейшее изучение свойств МСК, связанных с «чувством дома», хемокинов, на которые они откликаются, репертуара поверхностных молекул адгезии, являющихся ключом для реализации направленного движения и прикрепления МСК, — проблемы, не только имеющие фундаментальное значение, но и чрезвычайно важные для клинического применения МСК в условиях системной инфузии.

Развитие этих и других направлений клинического использования МСК — «клетки со многими лицами», по определению Р. Bianco [46], требует дальнейших серьезных фундаментальных и клинических исследований.

Л и т е р а т у р а

1. Фриденштейн А.Я., Чайлахян Р.К., Лалыкина К.С. О фибробластоподобных клетках в культурах кроветворных тканей морских свинок. Цитология 1970;12:1147—55.
2. Friedenstein A.J., Deriglasova U.F., Kulagina N.N. et al. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. Exp Hematol 1974;2(2):83—92.
3. Owen M., Fridenstein A. Stromal stem cells, marrow-derived osteogenic progenitors. Ciba Found Symp 1988;136:42—60.
4. Minguell J.J. Mesenchymal stem cells. Exp Biol Med 2001;226:507—20.
5. Prockop D.J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. Science 1997;276:71—4.
6. Caplan A.I. The mesengenic process. Clin Plast Surg 1994;21:429—35.
7. Conget P.A., Minguell J.J. Phenotypal and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. J Cell Physiol 1999;181:67—73.
8. Galotto M., Berisso G., Delfino L. et al. Stromal damage as a consequence of high dose chemo/radiotherapy in bone marrow transplant recipients. Exp Hematol 1999;27:1460—6.
9. Simmons P., Przepiorka E., Thomas E., Torok-Storb B. Host origin of marrow stromal cells following allogeneic bone marrow transplantation. Nature 1987;328:429—32.
10. Pereira R.F., O'Hara M.D., Laptev A.V. et al. Marrow stromal cells as a source of progenitor cells for nonhematopoietic tissues in transgenic mice with a phenotype of osteogenesis imperfecta. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:1142—7.
11. Horwitz E.M., Prockop D.J., Fitzpatrick L. et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. Nat Med 1999;5:309—13.
12. Almeida-Porada G., Porada C.D., Tran N., Zanjani E.D. Cotransplantation of human stromal cell progenitors into preimmune fetal sheep results in early appearance of human donor cells in circulation and boosts cell levels in bone marrow at later time points after transplantation. Blood 2000;95:3620—7.
13. Noort W., Kruiselsbrink A., de Paus R. et al. Co-transplantation of MSC and UCB CD34+ cells results in enhanced hemopoietic engraftment. Exp Hematol 2002;30:870—8.
14. Devine S., Bartholomew A., Mahmud N. et al. Mesenchymal stem cells are capable of homing to the bone marrow of nonhuman primates following systemic infusion. Exp Hematol 2001;29:244—55.
15. El-Badri N., Wang B., Cerry A., Good R. Osteoblasts promote engraftment of allogeneic hematopoietic stem cells. Exp Hematol 1998;26:110—6.
16. Novelli E., Buynier D., Chopra R. Human MSC can enhance human CD34+ cell repopulation of NOD/SCID mice. Blood 1998;92:117 a.
17. Lazarus H.M., Haynesworth S.E., Gerson S.L. et al. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells), implications for therapeutic use. Bone Marrow Transplant 1995;16:557—64.
18. Koc O.N., Peters C., Aubourg P. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells remain host-derived despite successful hematopoietic engraftment after allogeneic transplantation in patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. Exp Hematol 1999;27:1675—81.
19. Gerson S.L. Mesenchymal stem cells, no longer second class marrow citizens. Nat Med 1999;5:262—4.
20. Fibbe W., Noort W. Mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cell transplantation. Ann N Y Acad Sci 2003;996:235—44.
21. Pozzi S., Lizini D., Podesta M. et al. Donor multipotent mesenchymal stromal cells may engraft in pediatric patients given either cord blood or bone marrow transplantation. Exp Hematol 2006;34:934—42.
22. Lazarus H.M., Koc O.N., Devine S.M. et al. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. Biol Blood Marrow Transplant 2005;11:389—98.
23. Bennett J.H., Joyner C.J., Triffitt J.T. et al. Adipocytic cells cultured from marrow have osteogenic potential. J Cell Sci 1991;99:131—9.
24. Beresford J.N., Bennett J.H., Devlin C. et al. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. J Cell Sci 1992;102:341—51.
25. Weiss L. Haemopoiesis in mammalian bone marrow. Ciba Found Symp 1981;84:5—21.
26. Bianco P., Rinnucci M. The bone marrow stroma in vivo, ontogeny, structure, cellular composition and changes in disease. In: J.N. Beresford, M. Owen (eds). Marrow Stromal Cell Cultures. Cambridge, Cambridge University Press; 1998. p. 10—25.
27. Galotto M., Campanile G., Robino G. et al. Hypertrophic chondrocytes undergo further differentiation to osteoblast-like cells and participate in the initial bone formation in developing chick embryo. J Bone Miner Res 1994;9:1239—49.
28. Gentili C., Bianco P., Neri M. et al. Cell proliferation, extracellular matrix mineralization, and ovotransferrin transient expression during in vitro differentiation of chick hypertrophic chondrocytes into osteoblast-like cells. J Cell Biol 1993;122:703—12.
29. Nuttall M.E., Patton A.J., Olivera D.L. et al. Human trabecular bone cells are able to express both osteoblastic and adipocytic phenotype, implications for osteopenic disorders. J Bone Miner Res 1998;13:371—82.
30. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999;284:143—7.
31. Conget P., Minguell J.J. Adenoviral-mediated gene transfer into ex vivo expanded human bone marrow mesenchymal progenitor cells.

- Exp Hematol 2000;28:382–90.
32. D'Ippolito G., Diabira S., Howard G.A. et al. Marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells, a unique population of postnatal young and old human cells with extensive expansion and differentiation potential. *J Cell Sci* 2004;117:2971–81.
 33. Gori F., Thomas T., Hicok K.C. et al. Differentiation of human marrow stromal precursor cells, bone morphogenetic protein-2 increases OSF2/CBFA1, enhances osteoblast commitment, and inhibits late adipocyte maturation. *J Bone Miner Res* 1999;14:1522–35.
 34. Tontonoz P., Hu E., Spiegelman B.M. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994;79:1147–56.
 35. Owen M. Marrow stromal stem cells. *J Cell Sci* 1988;10:63–76.
 36. Ailhaud G. Extracellular factors, signalling pathways and differentiation of adipose precursor cells. *Curr Opin Cell Biol* 1990;2:1043–9.
 37. Ducy P., Zhang R., Geoffroy V. et al. Osf2/Cbfa1, a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997;89:743–54.
 38. Bruder S.P., Jaiswal N., Haynesworth S.E. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *J Cell Biochem* 1997;64:278–94.
 39. Friedenstein A.J., Gorska J.F., Kulagina N.N. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976;4:267–74.
 40. Stein G.S., Lian J.B. Molecular mechanism mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. *Endocr Rev* 1993;14:424–42.
 41. Lou J., Xu F., Merkel K., Manske P. Gene therapy, adenovirus-mediated human bone morphogenetic protein-2 gene transfer induces mesenchymal progenitor cell proliferation and differentiation in vitro and bone formation in vivo. *J Orthop Res* 1999;17:43–50.
 42. Young R.G., Butler D.L., Weber W. et al. Use of mesenchymal stem cells in a collagen matrix for Achilles tendon repair. *J Ortho Res* 1998;16:406–13.
 43. Majumdar M.K., Thiede M.A., Mosca J.D. et al. Phenotypic and functional comparison of cultures of marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) and stromal cells. *J Cell Physiol* 1998;176:57–66.
 44. Mbalaviele G., Jaiswal N., Meng A. et al. Human mesenchymal stem cells promote human osteoclast differentiation from CD34+ bone marrow hematopoietic progenitors. *Endocrinology* 1999;140:3736–43.
 45. Cheng L., Qasba P., Vanguri P., Thiede M.A. Human mesenchymal stem cells support megakaryocyte and pro-platelet formation from CD34(+) hematopoietic progenitor cells. *J Cell Physiol* 2000;184:58–69.
 46. Bianco P., Riminucci M., Gronthos S., Robey P. Bone marrow stromal stem cells, nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001;19:180–92.
 47. Goshima J., Goldberg V.M., Caplan A.I. The origin of bone formed in composite grafts of porous calcium phosphate ceramic loaded with marrow cells. *Clin Orthop* 1991;269:274–83.
 48. Krebsbach P.H., Kuznetsov S.A., Satomura K. et al. Bone formation in vivo, comparison of osteogenesis by transplanted mouse and human marrow stromal fibroblasts. *Transplantation* 1997;63:1059–69.
 49. Kadiyala S., Young R.G., Thiede M.A. et al. Culture expanded canine mesenchymal stem cells possess osteochondrogenic potential in vivo and in vitro. *Cell Transplant* 1997;6:125–34.
 50. Bruder S.P., Kraus K.H., Goldberg V.M. et al. The effect of implants loaded with autologous mesenchymal stem cells on the healing of canine segmental bone defects. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:985–96.
 51. Gazit D., Turgeman G., Kelley P. et al. Engineered pluripotent mesenchymal cells integrate and differentiate in regenerating bone, a novel cell-mediated gene therapy. *J Gene Med* 1999;1:121–33.
 52. Krebsbach P.H., Mankani M.H., Satomura K. et al. Repair of craniotomy defects using bone marrow stromal cells. *Transplantation* 1998;66:1272–8.
 53. Kon E., Muraglia A., Corsi A. et al. Autologous bone marrow stromal cells loaded onto porous hydroxyapatite ceramic accelerate bone repair in critical-size defects of sheep long bones. *J Biomed Mater Res* 2000;49:328–37.
 54. Barry F.P. Mesenchymal stem cell therapy in joint disease. *Novartis Found Symp* 2005;249:86–96.
 55. Horwitz E.M., Gordon P.L., Koo W.K. et al. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta, Implications for cell therapy of bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:8932–7.
 56. Wakitani S., Saito T., Caplan A.I. Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stromal cells exposed to 5-azacytidine. *Muscle Nerve* 1995;18:1417–26.
 57. Reyes M., Verfaillie C.M. Skeletal, smooth and cardiac muscle differentiation from single adult marrow derived mesodermal progenitor cells. *Blood* 1999;94:586a.
 58. Dominov J.A., Dunn J.J., Boone Miller J. Bcl-2 expression identifies an early stage of myogenesis and promotes clonal expansion of muscle cells. *J Cell Biol* 1998;142:537–44.
 59. Williams J.T., Southerland S.S., Souza J. et al. Cells isolated from adult human skeletal muscle capable of differentiating into multiple mesodermal phenotypes. *Am Surg* 1999;65:22–6.
 60. Galmiche M.C., Koteliarsky V.E., Briere J. et al. Stromal cells from human long-term marrow cultures are mesenchymal cells that differentiate following a vascular smooth muscle differentiation pathway. *Blood* 1993;82:66–76.
 61. Koppen G.C., Prockop D.J., Phinney D.G. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10711–6.
 62. Reyes M., Verfaillie C.M. Turning marrow into brain, Generation of glial and neuronal cells from adult bone marrow mesenchymal stem cells. *Blood* 1999;94(10 Suppl 1):377a.
 63. Hermann A., Gastl R., Liebau S. et al. Efficient generation of neural stem cell-like cells from adult human bone marrow stromal cells. *J Cell Sci* 2004;117:4411–22.
 64. TalOns-Visconti R., Bonora A., Jover R. et al. Hepatogenic differentiation of human mesenchymal stem cells from adipose tissue in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *World J Gastroenterol* 2006;12:5834–45.
 65. Seo M.J., Suh S.Y., Bae Y.C., Jung J.S. Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:258–64.
 66. Luk J.M., Wang P.P., Lee C.K. et al. Hepatic potential of bone marrow stromal cells, development of in vitro co-culture and intra-portal transplantation models. *J Immunol Methods* 2005;20(305):39–47.
 67. Couri C., Foss M., Voltarelli C. Secondary prevention of type 1 diabetes mellitus, stopping immune destruction and promoting β -cell regeneration. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:1271–80.
 68. Moriscot Ch., deFarapont F., Richard V.-J. et al. Human bone marrow MSC can express insulin and key transcription factors of the endocrine pancreas development pathway upon genetic and/or microenvironmental manipulation in vitro. *Stem Cells* 2005;23:594–604.
 69. Chen L.B., Jiang X.B., Yang L. Differentiation of rat marrow mesenchymal stem cells into pancreatic islet beta-cells. *World J Gastroenterol* 2004;10:3016–20.
 70. Schwarz E.J., Alexander G.M., Prockop D.J. et al. Multipotential marrow stromal cells transduced to produce L-DOPA, engraftment in a rat model of Parkinson disease. *Hum Gene Ther* 1999;10:2539–49.
 71. Makino S., Fukuda K., Miyoshi S. et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999;103:697–705.
 72. Beltrami A.P., Urbanek K., Kajstura J. et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750–7.
 73. Muller P., Beltrami A.P., Cesselli D. et al. Myocardial regeneration by endogenous adult progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39:377–87.
 74. Urbanek K., Torella D., Sheikh F. et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8692–7.
 75. Wang J.S., Shum-Tim D., Galipeau J. et al. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty, feasibility and potential clinical advantages. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:999–1005.
 76. Siminiak T., Kurpisz M. Myocardial replacement therapy. *Circulation* 2003;108:1167–71.
 77. Wulf G.G., Jackson K.A., Goodell M.A. Somatic stem cell plasticity, current evidence and emerging concepts. *Exp Hematol* 2001;29:1361–70.
 78. Minguell J., Conget P., Erices A. Biology and clinical utilization of mesenchymal progenitor cells. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:881–7.
 79. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S. et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701–5.
 80. Minguell J., Erices A. Mesenchymal stem cells and the treatment of cardiac disease. *Exp Biol Med* 2006;231:39–49.
 81. Gojo S., Gojo N., Takeda Y. et al. In vivo cardiovascularogenesis by direct injection of isolated adult mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res* 2003;288:51–9.
 82. Davani S., Marandin A., Mersin N. et al. Mesenchymal progenitor cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a rat cellular cardiomyoplasty model. *Circulation* 2003;108:253–8.
 83. Silva G.V., Litovsky S., Assad J.A. et al. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a canine chronic ischemia model. *Circulation* 2005;111:150–6.
 84. Kovacic J.C., Graham R.M. Stem-cell ther-

- apy for myocardial diseases. *Lancet* 2004;363:1735–6.
85. Assmus B., Schachinger V., Teupe C. et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009–17.
86. Wollert K.C., Meyer G.P., Lotz J. et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction, the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141–8.
87. Chen S.L., Fang W.W., Ye F. et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:92–5.
88. Honma T., Honmou O., Iihoshi S. et al. Intravenous infusion of immortalized human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in adult rat. *Exp Neurol* 2006;199:56–66.
89. Zhang H., Huang Z., Xu Y., Zhang S. Differentiation and neurological benefit of the mesenchymal stem cells transplanted into the rat brain following intracerebral hemorrhage. *Neurol Res* 2006;28:104–12.
90. Sugaya K., Alvarez A., Marutle A. et al. Stem cell strategies for Alzheimer's disease therapy. *Panminerva Med* 2006;48:87–96.
91. Tropel P., Platel N., Platel J.C. et al. Functional neuronal differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006;24(12):2868–76. [Epub 2006 Aug 10].
92. Rabb H. Paracrine and differentiation mechanisms underlying stem cell therapy for the damaged kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:29–30.
93. Morigi M., Imberti B., Zoja C. et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1794–804.
94. Le Blanc K., Tammik C., Rosendahl K. et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. *Exp Hematol* 2003;31:890–6.
95. Le Blanc K., Rasmussen I., Gotherstrom C. et al. Mesenchymal stem cells inhibit the expression of CD25 (interleukin-2 receptor) and CD38 on phytohemagglutinin-activated lymphocytes. *Scand J Immunol* 2004;60:307–15.
96. Bartholomew A., Sturgeon C., Siatskas M. et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* 2002;30:42–8.
97. Di Nicola M., Carlo-Stella C., Magni M. et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002;99:3838–43.
98. Le Blanc K., Tammik L., Sundberg B. et al. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol* 2003;57:11–20.
99. Maitra B., Szekely E., Gjini K. et al. Human mesenchymal stem cells support unrelated donor hematopoietic stem cells and suppress T-cell activation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:597–604.
100. Angoulvant D., Clerc A., Benchalal S. et al. Human mesenchymal stem cells suppress induction of cytotoxic response to alloantigens. *Biorheology* 2004;41:469–76.
101. Augello A., Tasso R., Negrini S.M. et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol* 2005;35:1482–90.
102. Jiang X., Zhang Y., Liu B. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005;105:4120–6.
103. Groh M.E., Maitra B., Szekely E., Koc O.N. Human mesenchymal stem cells require monocyte-mediated activation to suppress alloreactive T cells. *Exp Hematol* 2005;33:928–34.
104. Krampera M., Glennie S., Dyson J. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood* 2003;101:3722–9.
105. Krampera M., Cosmi L., Angeli R. et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006;24:386–98.
106. Spaggiari G.M., Capobianco A., Becchetti S. et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions, evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood* 2006;107:1484–90.
107. Beyth S., Borovsky Z., Mevorach D. et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood* 2005;105:2214–9.
108. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:1815–22.
109. Maccario R., Podesta M., Moretta A. et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica* 2005;90:516–25.
110. Rasmussen I., Ringden O., Sundberg B., Le Blanc K. Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells. *Transplantation* 2003;76:1208–13.
111. Koc O.N., Gerson S.L., Cooper B.W. et al. Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:307–16.
112. Djouad F., Plence P., Tropel P. et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth of allogeneic animals. *Blood* 2003;102:3837–44.
113. Barda-Saad M., Rozenszajn L.A., Ashush H. et al. Adhesion molecules involved in the interactions between early T cells and mesenchymal bone marrow stromal cells. *Exp Hematol* 1999;27:834–44.
114. Shoham T., Parameswaran R., Shav-Tal Y. et al. The mesenchymal stroma negatively regulates B cell lymphopoiesis through the expression of activin A. *Ann N Y Acad Sci* 2003;996:245–60.
115. Le Blanc K., Ringden O. Mesenchymal stem cells, properties and role in clinical bone marrow transplantation. *Curr Opin Immunol* 2006;18:586–91.
116. Le Blanc K., Rasmussen I., Sundberg B. et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004;363:1439–40.
117. Corcione A., Benvenuto F., Ferretti E. et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood* 2006;107:367–72.
118. Zappia E., Casazza S., Pedemonte E. et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood* 2005;106:1755–61.
119. Nathanson M. Bone matrix-directed chondrogenesis of muscle in vitro. *Clin Orthop* 1985;200:142–58.
120. Campagnoli C., Roberts S., Kumar S. et al. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver and bone marrow. *Blood* 2001;98:2396–402.
121. Loncar D. Ultrastructural analysis of differentiation of rat endoderm in vitro, Adipose vascular-stromal cells induce endoderm differentiation, which in turn induces differentiation of the vascular-stromal cells into chondrocytes. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1992;24:509–19.
122. Park S.R., Oreffo R.O., Triffitt J.T. Interconversion potential of cloned human marrow adipocytes in vitro. *Bone* 1999;24:549–54.
123. Erices A., Conget P., Minguel J.J. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2000;109:235–42.
124. Gutierrez-Rodriguez M., Reyes-Maldonado E., Mayani H. Characterization of the adherent cells developed in Dexter-type long-term cultures from human umbilical cord blood. *Stem Cells* 2000;18:46–52.
125. Lazarus H.M., Haynesworth S.E., Gerson S.L., Caplan A.I. Human bone marrow-derived mesenchymal (stromal) progenitor cells (MPCs) cannot be recovered from peripheral blood progenitor cell collections. *J Hematother* 1997;6:447–55.
126. Kuznetsov S.A., Mankani M.H., Gronthos S. et al. Circulating skeletal stem cells. *J Cell Biol* 2001;153:1133–40.
127. Fernandez M., Simon V., Herrera G. et al. Detection of stromal cells in peripheral blood progenitor cell collections from breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:265–71.
128. Владимирская Е.Б., Пурбуева Б.Б., Румянцев А.Г. Влияние мезенхимальных стволовых клеток костного мозга на пролиферацию гранулоцитарно-макрофагальных предшественников при культивировании *in vitro*. *Вопр гематол онкол иммунопатол педиатр* 2006;(5):1–6.
129. Wagner W., Wein F., Seckinger A. et al. Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. *Exp Hematol* 2000;33:1402–16.
130. Panepucci R.A., Siu J.L., Silva W.A. Jr. et al. Comparison of gene expression of umbilical cord vein and bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2004;22:1263–78.
131. Sakaguchi Y., Sekiya I., Yagishita K., Muneta T. Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues, superiority of synovium as a cell source. *Arthritis Rheum* 2005;52:2521–9.
132. Lu L.L., Liu Y.J., Yang S.G. et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials. *Haematologica* 2006;91:1017–26.
133. Bianco P., Robey P. Marrow stromal stem cells: Nature, biology and potential applications. *J Clin Invest* 2000;105:1663–8.
134. Muraglia A., Cancedda R., Quarto R. Clonal mesenchymal progenitors from human bone marrow differentiate in vitro according to a hierarchical model. *J Cell Sci*

- 2000;113:1161—6.
135. Gronthos S., Zannettino A.C., Hay S.J. et al. Molecular and cellular characterisation of highly purified stromal stem cells derived from human bone marrow. *J Cell Sci* 2003;116:1827—35.
136. Verfaillie C., Schwartz R., Reyes M., Jiang Y. Unexpected potential of adult stem cells. *Ann NY Acad Sci* 2003;996:231—4.
137. Herzog E., Chai Li., Krause S. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 2003;102:3483—93.
138. Jiang Y., Vaessen B., Lenvik T. et al. Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain. *Exp Hematol* 2002;30:896—904.
139. Jiang Y., Jahagirdar B.N., Reinhardt R.L. et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41—9.
140. Schwartz R.E., Reyes M., Koodie L. et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest* 2002;109:1291—302.
141. Morrison S.J., Prowse K.R., Ho P., Weissman I.L. Telomerase activity in hematopoietic cells is associated with self-renewal potential. *Immunity* 1996;5:207—16.
142. Bertani N., Malatesta P., Volpi G. et al. Neurogenic potential of human mesenchymal stem cells revisited, analysis by immunostaining, time-lapse video and microarray. *J Cell Sci* 2005;118:3925—36.
143. Woodbury D., Schwarz E.J., Prockop D.J., Black I.B. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res* 2000;61:364—70.
144. Pontius J.U., Wagner L., Schuler G.D. UniGene, a unified view of the transcriptome. In: *The NCBI Handbook*. Bethesda, National Center for Biotechnology Information; 2003.
145. Silva W. Jr., Covas D., Panepucci R. et al. The profile of gene expression of human marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2003;21:661—9.
146. Hardeman E.C., Chiu C.P., Minty A., Blau H.M. The pattern of actin expression in human fibroblast X mouse muscle heterokaryons suggests that human muscle regulatory factors are produced. *Cell* 1986;47:123—30.
147. Terada N., Hamazaki T., Oka M. et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002;416:542—5.
148. Ying Q.L., Nichols J., Evans E.P., Smith AG. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature* 2002;416:545—8.
149. Forbes S., Vig P., Poulsom R. et al. Adult stem cell plasticity, new pathways of tissue regeneration become visible. *Clin Sci* 2002;103:355—69.
150. Martin-Rendon E., Watt S. Exploitation of stem cell plasticity. *Transfus Med* 2003;13:325—49.
151. Verfaillie C., Pera M., Lansdorf P. Stem cells: hype and reality. *Hematology* 2002;369—91.
152. Janus A., Holz G., Theise N., Hussain M. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest* 2003;11:843—50.
153. Daley G., Goodell M., Snyder E. Realistic prospects for stem cell therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Eoluc Program* 2003;398—418.
154. Simmons P., Short B., Brouard N. The properties of prospectively isolated mesenchymal stem cells from man and mouse. *FFCR 97th Annual Meeting. Education book*, 2006. p. 334—37.

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

- Статьи, направляемые в журнал «Онкогематология», должны быть представлены на CD-носителях (дисках — электронная версия) с распечаткой на бумаге в одном экземпляре 14-м шрифтом. Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте: info@abvpress.ru. При этом не забудьте указать название журнала.
- Желательно везде гены писать курсивом, белки — обычным шрифтом.
- К статьям, содержащим собственные данные (это относится и к описаниям случаев), должны быть приложены резюме на русском и желательно на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы и указаны ключевые слова.
- В выходных данных следует указать: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, название учреждения, город. В конце статьи обязательно следует дать контактные телефоны, адрес электронной почты и Ф.И.О. авторов.
- Во всех статьях желательно перевести на английский язык название и обязательно написать по-английски фамилии всех авторов и название учреждения, из которого статья выходит.
- Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.
- Электронный вариант рисунков должен быть выполнен в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Векторные иллюстрации — в формате EPS Adobe Illustrator 7.0 — 10.0 (но не MS PowerPoint или MS Excel). Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Если рисунки представляются только в электронном варианте, подписи к ним обязательно должны быть даны либо при каждом рисунке, либо на отдельном листе.
- Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.
- Список литературы приводится в порядке цитирования. Для каждого источника необходимо указать: Ф.И.О. авторов (если авторов не более четырех, то перечислить все их фамилии. Если более четырех, следует указать фамилии и инициалы трех первых авторов, а вместо перечисления остальных ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском текстах). Также обязательно следует дать название книги или статьи, название журнала, год, том и номер выпуска (для книги — место издания, название издательства, год).
- Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи при употреблении в первый раз должны быть полностью расшифрованы.
- Все ссылки печатаются в квадратных скобках
- Все замечания, пожелания и предложения по тексту статьи, сделанные членами редколлегии или рецензентами, будут сообщены автору. После внесения автором необходимой правки статья снова будет просмотрена членом редколлегии и, если это будет необходимо, снова будет сообщено автору о сделанных замечаниях. Никакой правки без ведома автора вноситься не будет.

Журнал «Онкогематология» приглашает всех к активному сотрудничеству.

Связываться можно с любым из следующих членов редколлегии (по всем вопросам, кроме отправления статей):

главный редактор —

Майя Александровна Волкова.

Телефон: 324-28-24,

электронный адрес: volkova@orc.ru;

заместитель главного редактора —

Евгений Александрович Османов.

Телефон: 324-28-14;

ответственный секретарь — Антон Дмитриевич Ширин.

Телефон: 324-28-14,

электронный адрес: shirin-crc@mtu-net.ru

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24; отделение химиотерапии гемобластозов.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАК ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ В-КЛЕТОЧНОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

А.И. Захарова, Т.Н. Обухова

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Молекулярно-генетические маркеры — важнейшие факторы прогноза при В-клеточном хроническом лимфолейкозе (В-ХЛЛ). К ним относятся мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (V_H), его суррогатные маркеры и цитогенетические нарушения, которым была посвящена наша работа.

Мы провели цитогенетическое исследование клеток крови, костного мозга и лимфатических узлов 135 больных В-ХЛЛ, которым ранее не проводилась специфическая терапия.

Нами выявлены следующие цитогенетические особенности опухолевой формы В-ХЛЛ: делеция 11q23 — в большинстве случаев, трисомия хромосомы 12 — достоверно чаще, чем при других формах В-ХЛЛ, а делеция 13q14 — никогда, несмотря на то что это самая часто встречающаяся при В-ХЛЛ абберация.

Мы выделили 3 прогностические группы больных В-ХЛЛ: благоприятная — больные, у которых не было выявлено никаких нарушений кариотипа, и больные с одной хромосомной абберацией — делецией 13q14; группа «промежуточного» прогноза, к которой относятся больные не только с трисомией хромосомы 12, но и с делецией 11q23, которую традиционно относят к факторам неблагоприятного прогноза; и неблагоприятная — больные с делецией 17p13 и комплексными нарушениями кариотипа.

Таким образом, цитогенетическое исследование помогает определить прогноз В-ХЛЛ и, следовательно, выявить пациентов «группы риска», требующих раннего назначения терапии.

Ключевые слова: В-ХЛЛ, факторы прогноза, цитогенетика, хромосомные абберации, мутационный статус V_H

MOLECULAR-GENETIC MARKERS AS PROGNOSTIC FACTORS IN B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

A.I. Zakharova, T.N. Obukhova

National Center for Hematology, Moscow

Molecular-genetic markers are the most important prognostic factors of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). These markers are V_H mutational status, it's surrogate markers — CD38, ZAP-70, LPL u ADAM29 and the aim of this study - cytogenetic abnormalities.

We have hold cytogenetic research of blood, bone marrow and lymph nodes cells of 135 non-treated patients.

We recognized several cytogenetic features of the B-CLL form, which characterizes by massive peripheral, thoracic, and abdominal lymphadenopathy and not large leucocytes counts. 11q23 deletion is defined in most of such cases, trisomy 12 — significantly more often than in other B-CLL forms, and del13q14 is never revealed in patients with this B-CLL form, though it is the most frequent aberration in B-CLL. We divided all B-CLL cases in three prognostic groups: favorable group are the patients without cytogenetic aberrations or with del13q14 as the single chromosome abnormality; the group of intermediate prognosis are the patients with trisomy 12, and also the patients with del11q23, which is traditionally divided to unfavorable prognostic factors; unfavorable group are the patients with del17p13 or complex abnormalities of karyotype.

Cytogenetic study helps to define the prognosis of B-CLL and to reveal the patients of «risk group», who need the early treatment.

Keywords: B-CLL, prognostic factors, cytogenetics, chromosome aberrations, V_H mutational status

Хронический В-клеточный лимфолейкоз (В-ХЛЛ) — опухоль, характеризующаяся клональной пролиферацией и накоплением опухолевых CD5-, CD23-позитивных В-клеток в костном мозге, периферической крови, лимфатических узлах и селезенке. Это заболевание составляет 25% всех лейкозов взрослых и 40% всех лейкозов у больных старше 65 лет. Риск возникновения В-ХЛЛ увеличивается с возрастом, медиана возраста заболевших составляет 65 лет [1]. Мужчины болеют вдвое чаще женщин [2].

Клинические проявления и прогноз при В-ХЛЛ очень гетерогенны. Некоторые больные живут 20 и более лет, не нуждаясь в терапии, в то время как у других прогрессия опухоли в течение нескольких месяцев требует начала лечения [3]. Традиционно течение В-ХЛЛ подразделялось на начальную стадию, во вре-

мя которой осуществляется лишь наблюдение за течением заболевания, и стадию развернутых клинических проявлений, когда появляется необходимость начинать терапию [4]. В последние годы были разработаны методы терапии В-ХЛЛ, такие как терапия моноклональными антителами и аутологичная/аллогенная трансплантация костного мозга, приводящие к излечению. Эти терапевтические подходы заметно отличаются от существовавших ранее в отношении эффективности, токсичности и стоимости [5]. Соответственно меняются цель и показания к началу терапии В-ХЛЛ. На смену традиционной тактике приходит адаптированная к риску терапия, в связи с чем необходимо установить, каких пациентов следует начинать лечить вскоре после установления диагноза и какой вариант терапии предпочтителен, т.е. необходимо определить фа-

кторы прогноза В-ХЛЛ. Классические или динамические маркеры прогноза — стадия заболевания, тип инфильтрации костного мозга, время удвоения лимфоцитов, уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ), растворимого CD23, β_2 -микроглобулина — коррелируют с массой опухоли и меняются со временем. Генетические маркеры — мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (V_H), его суррогатные маркеры и цитогенетические aberrации — могут быть определены уже в дебюте болезни, когда еще нет никаких клинических показаний к началу лечения, и поэтому они являются наиболее ценными факторами прогноза для В-ХЛЛ [6].

Мутационный статус генов V_H

Мутационный статус V_H — это один из наиболее важных молекулярно-генетических параметров, необходимых для выделения патогенетических и прогностических подгрупп В-ХЛЛ. В 1990-х годах В-ХЛЛ был подразделен на 2 варианта в зависимости от наличия или отсутствия соматической гипермутации в генах V_H [7]. Известно, что в ходе иммунного ответа В-клетки проходят стадию соматической гипермутации, во время которой на небольшом по протяженности участке (1500—2000 нуклеотидов), соответствующем перестроенному V-(D)-J-сегменту, возникает множество мутаций [8]. Эти мутации возникают случайным образом, часть из них сопровождается аминокислотными заменами. До соматической гипермутации гены V_H кодируют низкоспецифичные антитела. Высокая аффинности антител и необыкновенное разнообразие специфичности достигаются в значительной степени за счет соматической гипермутации. Клетки, в которых гены иммуноглобулинов содержат мутации, являются клетками памяти, поскольку они контактировали с антигеном. Если мутаций в генах V_H нет, речь идет либо о наивных В-клетках, либо о В-клетках, развивавшихся по альтернативному пути и миновавших стадию соматической гипермутации. Факт прошедшей соматической гипермутации можно оценить. Для этого определяют нуклеотидную последовательность генов V_H иммуноглобулинов и сравнивают ее с последовательностями герминальных генов V_H , опубликованными в общедоступных базах данных.

В настоящее время существует несколько крупных баз данных по последовательностям генов иммуноглобулинов. Эти базы данных созданы на основании огромного количества последовательностей, полученных за последние 15 лет, и постоянно пополняются.

Анализ множества опубликованных последовательностей позволил систематизировать данные по генам V_H . Было установлено, что все гены V_H являются потомками одного общего предшественника. Новые гены V_H образовались в эволюции благодаря дупликациям, вставкам, мутациям в родительских генах. По гомологии все гены V_H подразделены на 7 семейств — V_H1 , V_H2 , V_H3 , V_H4 , V_H5 , V_H6 и V_H7 . Члены одного семейства могут быть высоко (V_H4) или менее (V_H3) гомологичны друг другу.

Если полученная последовательность генов V_H гомологична герминальной, это означает, что клетка-предшественница этого варианта В-ХЛЛ не проходила этап соматической гипермутации. В случае прошед-

шей гипермутации на участке протяженностью 300 нуклеотидных пар обычно выявляется не менее 5 мутаций, что позволяет утверждать, что данная клетка прошла герминальный центр [9].

Важно отметить, что определение мутировавшего или немутировавшего варианта В-ХЛЛ основывается на произвольно выбранном пороге, соответствующем чаще всего 97—98% гомологии. Насколько этот пороговый уровень оптимален — спорный вопрос [10]. Однако абсолютно очевидно, что варианты В-ХЛЛ с разным мутационным статусом V_H существенно различаются по клиническому течению и прогнозу: при отсутствии мутаций генов V_H заболевание быстро прогрессирует, его прогноз неблагоприятен, в то время как случаи с мутировавшими генами V_H характеризуются достоверно более медленной прогрессией опухоли и более высокой выживаемостью больных [11, 12].

Недавно было установлено, что произошедшая соматическая гипермутация некоторых генов семейства V_H3 , а именно генов в сегменте V_H3-21 , может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе заболевания [13].

Суррогатные маркеры

мутационного статуса генов V_H

Была выявлена корреляция мутационного статуса V_H с уровнем экспрессии антигена CD38, уровнем экспрессии ZAP-70, LPL и ADAM29: при немутированном варианте V_H наблюдаются высокие уровни экспрессии CD38 [11], цинкассоциированного протеина ZAP-70 [14], липазы липопотеинов — LPL [15] и ADAM29 [16]. Следовательно, по этим маркерам можно косвенно судить о мутационном статусе V_H . Их принято называть суррогатными маркерами мутационного статуса генов V_H . Дальнейшие исследования поставили под сомнение возможность тривиального использования CD38 и ZAP70 как суррогатных маркеров IgVH для рутинного определения прогноза В-ХЛЛ. Прежде всего, результаты подобных исследований, проводившихся в разных лабораториях, противоречивы. Также важно, что уровень экспрессии CD38 может меняться со временем. В разных работах были использованы разные значения порогового уровня для разделения «позитивных» и «негативных» по уровню экспрессии CD38 случаев В-ХЛЛ — 30, 20, 7% и менее. Кроме того, определение уровня экспрессии ZAP-70 требует тщательного отделения Т-клеток. И, наконец, примерно в 10—30% случаев уровень экспрессии CD38 или ZAP70 противоречил данным мутационного статуса генов V_H [17, 18]. Противоречащие друг другу прогностические значения данных мутационного статуса и уровня экспрессии ZAP70 у некоторых больных могут быть объяснены наличием других генетических факторов риска, таких как делеции 11q или 17p и вовлечение генов V_H3-21 . В недавнем исследовании подобные дискордантные случаи с вовлечением V_H3-21 были почти исключительно ZAP70-позитивными и V_H -мутированными, в то время как все (за исключением одного) такие больные с наличием цитогенетических aberrаций «высокого риска» были ZAP70-негативными и V_H -немутированными [19].

Использование нескольких суррогатных маркеров уменьшает риск неправильной оценки прогноза, именно поэтому так важен поиск новых маркеров.

Цитогенетические aberrации

В 1980-х годах появились первые публикации о цитогенетических нарушениях при В-ХЛЛ. Выявление aberrаций было затруднено в связи с крайне низкой митотической активностью зрелых В-лимфоцитов — субстрата опухоли. Применение В-клеточных митогенов лишь немного увеличивает количество делящихся клеток [20]. Метафазы опухолевых клеток при В-ХЛЛ, как правило, плохого качества, вследствие чего идентифицирование нарушений кариотипа затруднено [21]. Кроме того, нормальный кариотип, часто выявляемый при В-ХЛЛ, может быть представлен остаточной популяцией неопухолевых Т-лимфоцитов [22]. Тем не менее с помощью стандартного цитогенетического исследования были выявлены aberrации, которые наиболее часто встречаются при В-ХЛЛ: делеции 13q14, 11q22-23, 17p13, 6q21 и трисомия хромосомы 12 [20].

Применение флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) при использовании зондов к локусам, в которых характерны aberrации при В-ХЛЛ, позволило выявлять цитогенетические aberrации в интерфазных ядрах опухолевых клеток приблизительно у 55–80% больных В-ХЛЛ [20]. В нашем исследовании из 135 больных В-ХЛЛ цитогенетические aberrации выявлены у 55% с помощью комбинации стандартного цитогенетического исследования и FISH. В основном цитогенетические нарушения были определены благодаря FISH-методике, однако проведение стандартного цитогенетического исследования мы считаем необходимым, поскольку ряд цитогенетических нарушений может быть выявлен только при этом исследовании, чаще всего — в составе комплексного кариотипа [23].

Делеция 13q14

Наиболее частым структурным хромосомным нарушением, выявляемым при цитогенетических исследованиях В-ХЛЛ, является делеция на участке 13q14 [24]. Частота выявления этого цитогенетического нарушения с помощью FISH колеблется в пределах 50–65% [3, 20]. В нашем исследовании делеция 13q14 была обнаружена у 25% больных [23], что в 2 раза меньше средней частоты выявления этой aberrации.

Первым выявленным кандидатным опухоле-супрессорным геном в локусе 13q14 оказался ген ретинобластомы: M. Fitchett определил, что локализация минимального участка делеции 13q14 близка к месту расположения гена ретинобластомы *RB-1*, и данное наблюдение было подтверждено в последующих исследованиях [25, 26]. Делеция аллеля гена *RB1* была обнаружена у четверти больных В-ХЛЛ, но инактивация обоих аллелей в результате делеции или мутации определяется очень редко [3].

С целью определения новых опухоле-супрессорных генов при В-ХЛЛ разными исследовательскими группами была проведена полная расшифровка нуклеотидной последовательности того участка региона 13q14, который всегда делетируется (минимальный делетируемый участок), и построены его генетические карты [27–29]. Были определены следующие наиболее вероятные кандидатные опухоле-супрессорные гены: *RFP2*, *BCMS* (ep272-3-t5, LEU1), *BCMSUN* (ep272-3-t4, LEU2), *miR15*, *miR16* и *DLEU7* [20, 30–33]. Однако при молекулярно-биологическом анализе не было выявлено инактивации этих кандидатных генов. С целью вы-

яснения патогенетического значения кандидатных генов в регионе 13q14 проводятся экспрессионный анализ и эксперименты с трансгенными мышами [34]. Итак, вопрос, какой именно опухоле-супрессорный ген в регионе участвует в патогенезе В-ХЛЛ, остается открытым. Возможно, при данной делеции может быть задействовано более одного гена в регионе 13q или доступные в настоящее время технологии недостаточно чувствительны, чтобы определить подобный ген [35].

С клинической точки зрения В-ХЛЛ с единственной aberrацией — делецией 13q14 — характеризуется благоприятным течением заболевания. G. Juliusson и соавт. [24] выяснили, что у больных с нормальным кариотипом или единственной делецией 13q прогноз лучше, чем у пациентов с трисомией хромосомы 12 как единственным цитогенетическим нарушением или с комплексными нарушениями кариотипа [24]. Позднее H. Dohner и соавт. [36] обнаружили, что медиана выживаемости и время до необходимости начинать лечение у больных с единственной делецией 13q14 больше, чем при любой другой aberrации и даже при нормальном кариотипе (рис. 1, 2). В нашей работе не получено статистически достоверных различий в выживаемости больных с нормальным кариотипом и больных с делецией 13q14 — единственной aberrацией, а общая выживаемость в этой объединенной группе больных (без цитогенетических нарушений и с единственной делецией 13q14) оказалась самая высокая [23] (рис. 3, 4).

У больных с единственной делецией 13q значительно чаще выявляется мутировавший вариант генов V_H ($p < 0,001$), таким образом, эти 2 генетических прогностических фактора коррелируют друг с другом [5]. По данным и нашего исследования [23], и G. Dewald с соавт. [3], единственная *del13q14* достоверно чаще встречается у больных с низким уровнем экспрессии CD38.

Единственная делеция 13q14 выявлялась нами только у больных с ранними стадиями В-ХЛЛ. Напротив, сочетание делеции 13q14 с другими aberrациями характерно для больных с поздними этапами развития опухоли [23]. При сочетании делеции 13q14 с какой-либо другой aberrацией она перестает быть маркером благоприятного прогноза при В-ХЛЛ. Хороший прогноз подгруппы больных В-ХЛЛ с единственной делецией 13q14, по всей видимости, связан с тем, что эта делеция не ускоряет прогрессию заболевания [23, 34].

Трисомия хромосомы 12

Трисомия 12 была описана в начале 1980-х годов до эры FISH как первая повторяющаяся aberrация при хроническом лимфолейкозе; с помощью стандартного цитогенетического исследования ее определяли в 10–25% случаев В-ХЛЛ [21]. Частота выявления трисомии хромосомы 12 с помощью FISH составляет 10–16% [34]. В нашей работе трисомия хромосомы 12 была выявлена у 13% больных [23].

В ряде случаев определяется частичная трисомия, т.е. дупликация участка длинного плеча хромосомы 12. Минимальным дуплицирующимся сегментом считается область 12q13–q15, в которой выявлены гены с онкогенным потенциалом (например, *CDK4*, *GLI* и *MDM2*), однако роль ни одного из этих генов в патогенезе В-ХЛЛ не определена [37, 38].

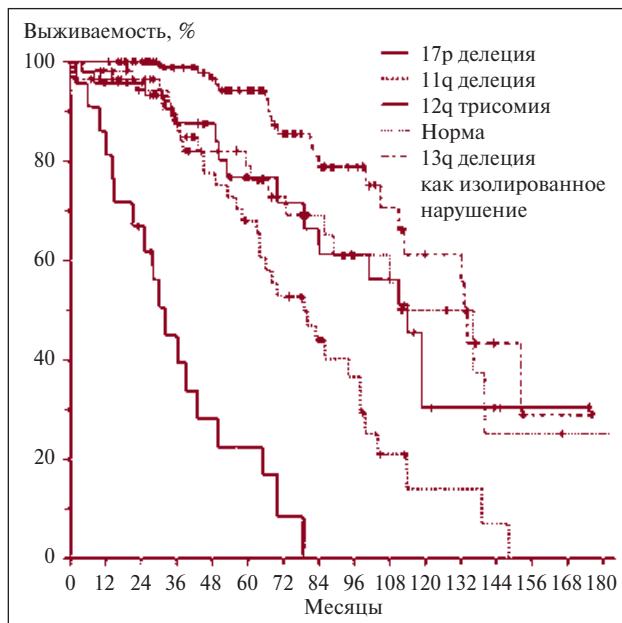


Рис. 1. Общая выживаемость 325 больных В-ХЛЛ [36]

Первоначально у больных В-ХЛЛ с трисомией 12 была выявлена низкая продолжительность жизни [21]. В дальнейших исследованиях независимое неблагоприятное прогностическое значение данной аберрации не подтвердилось. Ряд FISH-исследований выявил, что трисомия хромосомы 12 бывает часто у больных В-ХЛЛ с атипичной морфологией лимфоцитов (вакуолизация цитоплазмы, рассеченные ядра), сопровождающейся атипичным иммунофенотипом (CD5-, FMC7+ и высокая концентрация поверхностных иммуноглобулинов) [39, 40]. В большинстве современных цитогенетических исследований В-ХЛЛ прогноз больных с трисомией хромосомы 12 характеризуется как «промежуточный» [23, 36]. Трисомия хромосомы 12 в сочетании с делецией 11q22—23 или 17p13 характеризуется неблагоприятным прогнозом [34].

У больных с трисомией хромосомы 12 практически одинаково часто встречается как мутировавший, так и немутировавший вариант генов V_H , что подтверждается и нашими данными. Этот факт также дает основание считать прогноз таких больных «промежуточным» [5, 23]. Нами выявлено, что эта аберрация достоверно чаще встречается у больных с опухолевой формой В-ХЛЛ (из 11 больных с опухолевой формой В-ХЛЛ у 5 была выявлена трисомия хромосомы 12; $p=0,02$) [23].

Делеция 11q22—q23

Частота выявления данного цитогенетического нарушения у больных В-ХЛЛ варьирует в пределах 11—25% [3, 34]. В нашей работе делеция 11q23 была выявлена у 19% больных [23].

Минимальным участком делеции является сегмент длиной 2—3 Мб между 11q22.3 и 11q23.1 [34]. В этом регионе расположен ген, обычно мутирующий при атаксии телеангиэктазии (ataxia telangiectasia mutated; *ATM*). При молекулярно-биологическом исследовании у больных В-ХЛЛ с делецией 11q23 были выявлены уменьшение экспрессии белка *ATM*, а также инактивация *ATM* в результате делеции или мутации [41]. Белок

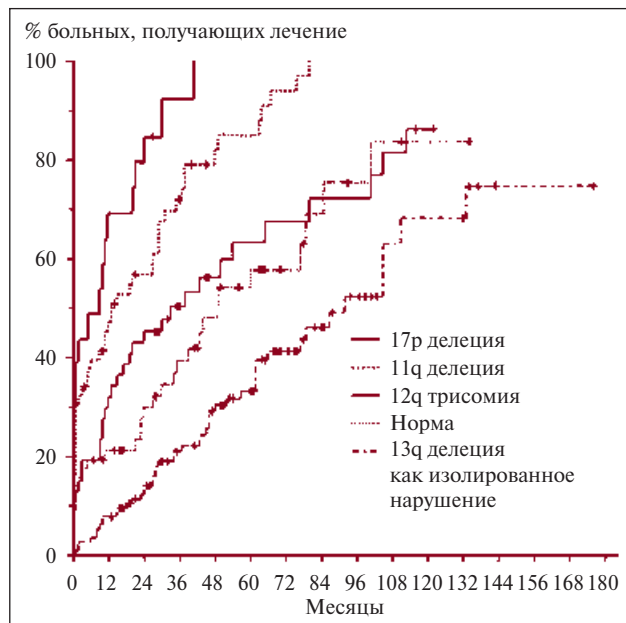


Рис. 2. Время до начала лечения 325 больных В-ХЛЛ [36]

ATM участвует в различных биохимических процессах, связанных с идентификацией и восстановлением повреждений ДНК, контролируя тем самым клеточные процессы, такие как регуляция клеточного цикла и запрограммированная клеточная гибель — апоптоз [42].

На сегодняшний день известно, что сигнальная система, контролирующая повреждения ДНК, состоит из множества генов, кодирующих белки, которые с функциональной точки зрения принято делить на три класса: «сенсоры», «датчики» и «эффекторы». Сенсорные белки находят поврежденные участки ДНК и передают информацию «датчикам», которые, в свою очередь, распределяют ее по различным «эффекторам». «Эффекторы» активируют различные системы ответа на повреждения ДНК: комплекс репарационных белков, механизмы остановки клеточного цикла в точках сверки и т.д. Белок *ATM* является «датчиком» и относится к классу PI3K-белков. Фосфатидилинозит-3-ОН-киназа (PI3K) играет важную роль в передаче сигналов [43]. Эта протеинкиназа является стимулятором защитных механизмов, которые ответственны за восстановление двухцепочечной ДНК, и одновременно останавливает клеточный цикл в точках сверки G1 и G2 [44].

Пациенты, имеющие мутации в двух аллелях гена *ATM*, страдают тяжелым заболеванием — атаксией—телеангиэктазией, характеризующейся нейродегенеративными процессами, иммунодефицитом (отсутствуют сывороточные иммуноглобулины, чаще всего IgA, иногда также IgG и IgE), повышенной радиочувствительностью, ломкостью хромосом и предрасположенностью к злокачественным новообразованиям, в частности, к лимфомам.

Клетки с мутантным геном *ATM* обладают повышенной радиочувствительностью, в то же время *ATM* почти не участвует в реакции на действие ультрафиолета и алкилирующих агентов [45].

При мутациях/делециях этого гена не происходит репарационной задержки в фазах G1 и G2 клеточного цикла. Датчик *ATM* распределяет сигнал по различным

эффекторным белкам, к которым, в частности, относится знаменитый «страж генома» p53 [43], одна из функций которого — индукция апоптоза. Таким образом, инактивация *ATM* приводит к подавлению апоптоза и снятию запрета на деление опухолевых клеток.

Впервые связь делеции 11q с более агрессивным течением В-ХЛЛ была выявлена еще в работах с использованием стандартной цитогенетической методики [46]. Больные с делецией 11q характеризуются быстрой прогрессией заболевания и короткой продолжительностью жизни [36, 47] (см. рис. 1, 2). Плохой прогноз больных с делецией 11q подтвержден многими независимыми исследовательскими группами [3, 47]. В то же время в нашем исследовании не получено достоверных различий в продолжительности жизни больных с делецией 11q23 и больных с трисомией хромосомы 12, обе эти категории больных оказались в одной группе «промежуточного» прогноза, с достоверно более высокой выживаемостью по сравнению с группой неблагоприятного прогноза [23] (см. рис. 3, 4). Возможно, это связано с ранним началом лечения больных с делецией 11q23 в ГНЦ РАМН, в то время как исследования S. Stingelbauer и H. Dohner [36] проводились ретроспективно, и терапия пациентам начинали на основании только клинических признаков прогрессии опухоли.

У больных с делецией 11q22—q23 наблюдается характерная клиническая особенность в виде генерализованной лимфаденопатии с формированием больших конгломератов периферических, внутригрудных и абдоминальных лимфоузлов [48], т.е. это больные с опухолевой формой В-ХЛЛ (по определению А.И.Воробьева и М.Д.Бриллиант [49]). В нашей работе было выявлено, что опухолевая форма В-ХЛЛ характеризуется следующими цитогенетическими особенностями: делеция 11q23 выявляется в большинстве случаев, трисомия хромосомы 12 — достоверно чаще, чем при других формах В-ХЛЛ, и делеция 13q14 — никогда, несмотря на то что это самая часто встречающаяся при В-ХЛЛ абберрация. Таким образом, у нас есть основания полагать, что опухолевая форма В-ХЛЛ является четко очерченным в цитогенетическом плане заболеванием, и наличие делеции 11q23 — его главный, но не строго обязательный признак [23].

Соматическая гипермутация генов V_H крайне редко наблюдается у больных с делецией 11q23 ($p < 0,001$), таким образом, эти маркеры коррелируют

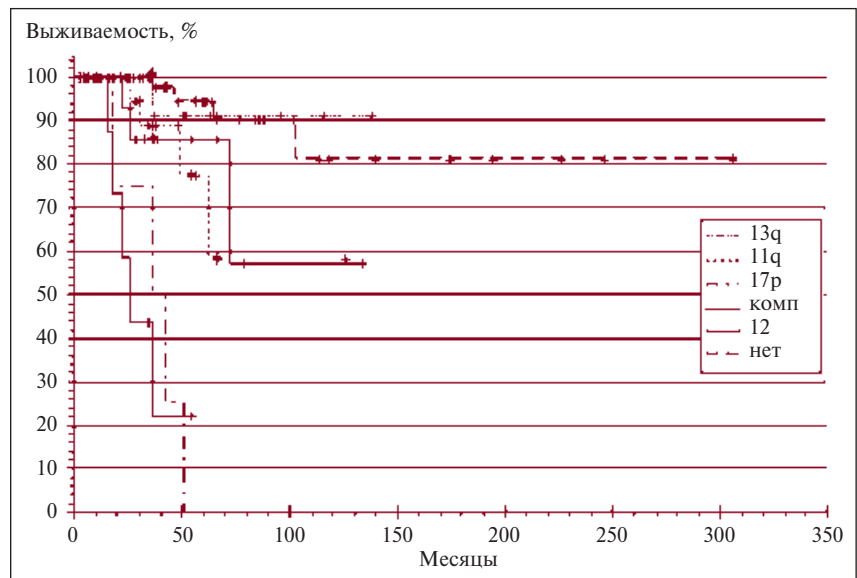


Рис. 3. Кривые выживаемости 6 цитогенетических групп больных [23]

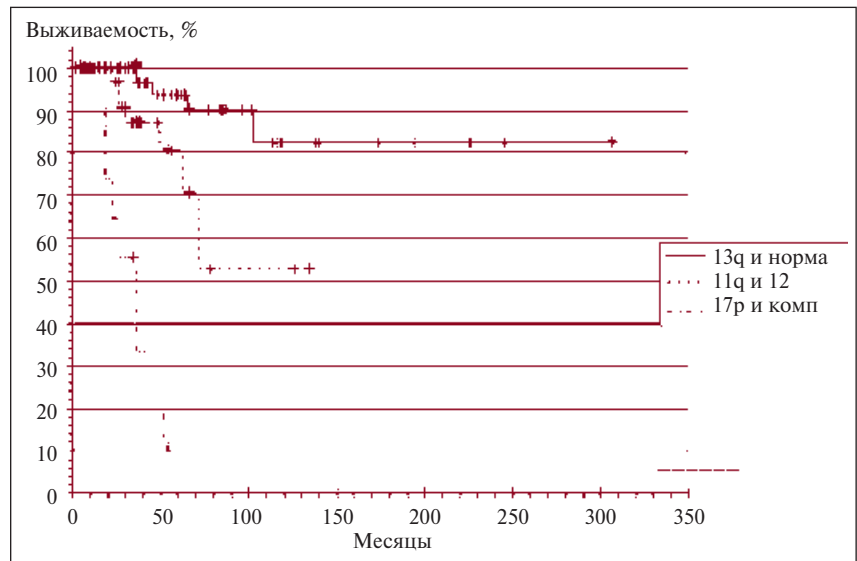


Рис. 4. Кривые выживаемости трех объединенных цитогенетических групп больных [23]

друг с другом [5]. По нашим данным, у больных с делецией 11q23 достоверно чаще выявляется высокий уровень экспрессии CD38 [23].

Делеция 17p13

Частота выявления делеции 17p13 у больных В-ХЛЛ варьирует в пределах 3—9% [3, 34, 36]. Мы определили данную абберрацию у 6% больных [23].

В регионе 17p13 расположен ген *TP53*, координирующий все основные процессы поддержания стабильности генома. *TP53* получил название «страж генома», поскольку его важнейшая функция — подавлять рост генетически поврежденных, соответственно, потенциально опухолевых клеток. Несмотря на чрезвычайную сложность генома, все соматические клетки в организме генетически одинаковы. Это является результатом не только высокой точности репликации ДНК и эффективности репаративных систем, но и в значительной мере следствием постоянно идущей

шего процесса p53-зависимой выбраковки клеток, осуществляемой либо в момент возникновения сбоя, либо даже под влиянием самого неблагоприятного воздействия, грозящего появлением генетических нарушений. Роль, которую берет на себя p53-зависимая система контроля, исключительно ответственна. На p53 сходятся многочисленные сигналы, отслеживающие состояние клетки и ее окружения. Это достигается за счет разного рода модификаций белковой молекулы p53 посредством фосфорилирования, ацетилирования, связывания с другими молекулами, регулируемыми его активностью [50].

В результате действия механизмов, природа которых в настоящее время неясна, повреждения ДНК в норме стимулируют синтез белка, кодируемого *TP53*. Это, в свою очередь, «запускает» продукцию ряда веществ (p21, ингибирующий циклинзависимые киназы; GADD45, тормозящий клеточный рост; ERCC, распознающий и вырезающий поврежденные участки ДНК), что приводит к задержке роста и деления клетки до полного восстановления структуры ДНК [51, 52]. *TP53* элиминирует поврежденные клетки из популяции, опосредуя их необратимый арест в фазе G1, таким образом препятствуя репликации ДНК до репарации повреждения. Если повреждение нельзя исправить, *TP53* индуцирует апоптоз.

Итак, нарушение регуляции гена *TP53* обуславливает увеличение продолжительности жизни клетки. Поэтому делеции или мутации этого гена приводят к снижению чувствительности к химиотерапии [35, 36].

Н. Dohner и соавт. [53] показали, что 56% больных без делеции *TP53* достигают ремиссии после терапии аналогами пуринов, в то время как никто из больных с делецией *TP53* не ответил на проводимое лечение. Аналогичным образом моноклональные анти-CD20 антитела (ритуксимаб) оказались неэффективными у больных В-ХЛЛ с делецией 17p13 [54]. Однако

имеются данные, что длительный терапевтический эффект может быть достигнут у больных В-ХЛЛ с делецией 17p при использовании моноклонального анти-CD52 антитела (алемтузумаб, кэмпас-1Н) [55].

Выживаемость больных с делецией 17p13 низкая; быстро возникает необходимость начинать лечение, т.е. прогноз у этой группы пациентов неблагоприятный [36] (см. рис. 1, 2). В нашем исследовании больные с делецией 17p13 оказались в группе неблагоприятного прогноза вместе с больными, у которых были обнаружены комплексные нарушения кариотипа. Выживаемость в этой объединенной группе больных достоверно ниже, чем у больных с любыми другими вариантами изменений кариотипа [23] (см. рис. 3, 4).

Делеция 17p13 встречается чаще у больных с немутировавшим вариантом генов V_H [5], т.е. разные молекулярно-генетические факторы прогноза коррелируют друг с другом.

Цитогенетические aberrации при В-ХЛЛ являются независимыми факторами прогноза. Работа Н. Dohner и соавт. [36] по изучению выживаемости 325 больных В-ХЛЛ с различными цитогенетическими нарушениями стала ключевой в этой области.

В нашем исследовании 135 пациентов с В-ХЛЛ, не получавших специфической терапии до момента проведения цитогенетического анализа, на основании кривых выживаемости (см. рис. 3) были выделены три прогностические цитогенетические группы: благоприятная — больные без цитогенетических нарушений или с единственной делецией 13q14; «промежуточная» — больные с делецией 11q23 или трисомией хромосомы 12; и неблагоприятная — больные с делецией 17p13 или комплексными нарушениями кариотипа (см. рис. 4) [23].

Таким образом, молекулярно-генетические маркеры, исследуемые при В-ХЛЛ, являются важнейшими прогностическими факторами данного заболевания.

Л и т е р а т у р а

- Oscier D., Fegan C., Hillmen P. et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia. Br J Haematol 2004;125:294—317.
- Caligaris-Cappio F., Hamblin T.J. B-cell chronic lymphocytic leukemia: a bird of different feather. J Clin Oncol 1999;17:399—412.
- Dewald G.W., Brockman S.R., Paternoster S.F. et al. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2003;121:287—95.
- Никитин Е.А., Лорие Ю.Ю., Меликян А.Л. и др. Факторы неблагоприятного прогноза у больных хроническим лимфолейкозом: ретроспективный анализ 206 случаев. Тер апх 2002;(7):45—57.
- Seiler T., Dohner H., Stinglbauer S. Risk stratification in Chronic Lymphocytic Leukemia. Semin Oncol 2006;33: 186—94.
- Dreger P., Stilgenbauer S., Benner A. et al. The prognostic impact of autologous stem cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia: a risk-matched analysis based on the VH gene mutational status. Blood 2004;103:2850—8.
- Fais F., Ghiotto F., Hashimoto S. et al. Chronic lymphocytic leukemia B-cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. J Clin Invest 1998;102:1515—25.
- Dyer M., Oscier D. The configuration of the immunoglobulin genes in B cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2002;16:973—84.
- Никитин Е.А. Прогностическое значение мутаций VH-D-J-H-региона при хроническом лимфолейкозе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
- Krober A., Seiler T., Benner A. et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;100:1410—6.
- Damle J.N., Wasil T., Fais F. et al. Ig V gene mutations status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1840—7.
- Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A. et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1848—54.
- Tobin G., Thunberg U., Johnson A. et al. Somatic mutated Ig V(H)3-12 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;99:2262—4.
- Rassenti L., Huynh L., Toy T. et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2004;351:893—901.
- Heintel D., Kienle D., Shehata M. et al. High expression of lipoprotein lipase in poor risk B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2005;19:1216—23.
- Oppizzo P., Vasconcelos Y., Settegrana C. et al. The LPL/ADAM29 expression ratio is a novel prognostic indicator in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2005;106:650—7.
- Ibrahim S., Keating M., Do K. et al. CD38 expression as a important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 2001;98:181—6.
- Ghia P., Guida G., Stella S. et al. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression. Blood

2003;101:1262—9.

19. Krober A., Kienle D., Seiler T. et al. CLL subgroups carrying genetic high-risk features such as 11q-, 17p-, or V₃₋₂₁ usage show a high rate of discordant V_H and ZAP70 status. *Ann Oncol* 2005;16 (Suppl 5): abstr 42.
20. Stilgenbauer S., Lichter P., Dohner H. Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2000;4(1):48—72.
21. Juliusson G., Oscier D., Gahrton G. For the International Working Party on Chromosomes in CLL (IWCCCL). Cytogenetic findings and survival in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Second IWCCCL compilation of data of 662 patients. *Leuk Lymphoma* 1991;5:21—5.
22. Autio K., Elonen E., Teerenbovi L. et al. Cytogenetic and immunologic characterization of mitotic cells in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1986;39:289—98.
23. Захарова А.И., Обухова Т.Н., Лорие Ю.Ю. и др. Цитогенетические нарушения при хроническом В-клеточном лимфолейкозе и их связь с клинико-биологическими особенностями и прогнозом заболевания. *Тер арх* 2006;(7):57—62.
24. Juliusson G., Oscier D., Fitchett M. et al. Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. *N Engl J Med* 1990;323:720—4.
25. Fitchett M., Griffiths M., Oscier D. et al. Chromosome abnormalities involving band 13q14 in haematologic malignancies. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;24(1):143—50.
26. Stingelbauer S., Dohner H., Bulgar-Morschel M. et al. High frequency of monoallelic retinoblastoma gene deletion in B-cell chronic lymphocytic leukemia shown by interphase cytogenetics. *Blood* 1993;81:2118—24.
27. Migliazza A., Bosch F., Komatsu H. et al. Cloning and gene mapping of the chromosome 13q14 region deleted in chronic lymphocytic leukemia. *Genomics* 1997;42:369—77.
28. Devilder M., Francois S., Bosic C. et al. Deletion cartography around the D13S25 locus in B cell chronic lymphocytic leukemia and accurate mapping of the involved tumor suppressor gene. *Cancer Res* 1995;55(6):11355—7.
29. Bullrich F., Veronese M., Kitada S. et al. Minimal region of loss at 13q14 in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1996;88:3109—15.
30. Wolf S., Mertens D., Schaffner C. et al. B-cell neoplasia associated gene with multiple splicing (BCMS): the candidate B-CLL gene

- on 13q14 comprises more than 560kb covering all critical regions. *Hum Mol Genet* 2001;10:1275—85.
31. Baranova A., Hammarsund M., Ivanov D. et al. Distinct organization of the candidate tumor suppressor gene RFP2 in human and mouse: multiple mRNA isoforms in both species- and human-specific antisense transcript RFP2OS. *Gene* 2003;321:103—12.
32. Hammarsund M., Corcoran M., Wilson W. et al. Characterization of a novel B-CLL candidate gene — DLEU7 — located in the 13q14 tumor suppressor locus. *FEBS Lett* 2004;556:75—80.
33. Calin G., Dumitru C., Shimizu M. et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15524—9.
34. Stilgenbauer S., Dohner H. Molecular genetics and its clinical relevance. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18:827—48.
35. Fegan C. Molecular abnormalities in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Lab Haematol* 2001;23(3):139—48.
36. Dohner H., Stingelbauer S., Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910—6.
37. Dierlamm J., Wiodarska I., Michaux L. et al. FISH identifies different types of duplications with 12q13-15 as the commonly involved segment in B-cell lymphoproliferative malignancies characterized by partial trisomy 12. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;20(2):155—66.
38. Merup M., Juliusson G., Wu X. et al. Amplification of multiple regions of chromosome 12, including 12q13-15, in chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol* 1997;20:399—407.
39. Tsimberidou A., Keating M. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33:250—6.
40. Stingelbauer S., Liebisch P., James M. et al. Molecular cytogenetic delineation of a novel critical genomic region in chromosome bands 11q22.2-q23.1 in lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:11837—41.
41. Schaffner C., Stingelbauer S., Rappold G. et al. Somatic ATM mutations indicate a pathogenetic role of ATM in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:748—53.
42. Shiloh Y. Ataxia-telangiectasia and the Nijmegen breakage syndrome: related disorders but genes apart. *Ann Rev Genet*

1997;31:635—62.

43. Berton F., Rinaldi A., Zucca E., Cavalli F. Update on the molecular biology of mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2006;24(1):22—7.
44. Dickinson J., Smith L., Sanger W. et al. Unique gene expression and clinical characteristics are associated with the 11q23 deletion in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2005;128:460—71.
45. Boulton J. Ataxia telangiectasia gene mutations in leukaemia and lymphoma. *J Clin Pathol* 2001; 54:512—6.
46. Fegan C., Robinson H., Thompson P. Karyotypic evolution in CLL: identification of a new sub-group of patients with deletions of 11q and advanced or progressive disease. *Leukemia* 1995;9:2003—8.
47. Neilson A., Auer R., White P. et al. Deletions at 11q identify a subset of patients with typical CLL who show consistent disease progression and reduced survival. *Leukemia* 1997;11(11):1929—32.
48. Dohner H., Stingelbauer S., James M. et al. 11q deletions identify a subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood* 1997;89:2516—22.
49. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза. *Тер арх* 1983;(8):7—14.
50. Yonish-Rouach E., Resnitzky D., Lotem J. et al. Wild-type p53 induces apoptosis of myeloid leukaemic cells that is inhibited by interleukin-6. *Nature* 1991;352:345—7.
51. Brugarolas J., Chandrasekaran C., Gordon J. et al. Radiation-induced cell cycle arrest compromised by p21 deficiency. *Nature* 1995;377:552—7.
52. Kastan M., Zhan Q., el Deiry W. et al. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* 1992;71:587—97.
53. Dohner H., Fisher K., Bentz M. et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood* 1995;85:1580—9.
54. Byrd J., Smith L., Hackbarth M. et al. Interphase cytogenetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia may predict response to rituximab. *Cancer Res* 2003;63:36—8.
55. Lozanski G., Heerema N., Flinn I. et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004;103:3278—81.

Уважаемые коллеги!

Подписаться на журнал «ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»
на 2007 г. можно в любом отделении связи.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12313.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ПУЗЫРЧАТКА — РЕДКОЕ АУТОИММУННОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

М.А. Волкова¹, М.Ю. Кичигина¹, Н.С. Потекаев², Н.П. Теплюк², А.Г. Куприянова³

¹РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ²ММА им. И.М. Сеченова, ³НИИ трансплантологии и искусственных органов

Приводится описание больного 64 лет с паранеопластической пузырчаткой, развившейся на фоне ранее не леченного хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Лечение преднизолоном, мабтерой, циклофосфаном и лейкокераном привело к ремиссии ХЛЛ и исчезновению всех симптомов пузырчатки. В течение года после лечения больной находится в хорошем состоянии и получает только малые дозы лейкокерана и преднизолона.

Ключевые слова: паранеопластическая пузырчатка, ХЛЛ, преднизолон, лейкокеран, мабтера

PARANEOPLASTIC PEMPHIGUS — A RARE AUTOIMMUNE COMPLICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

¹M.A. Volkova, ¹M. Yu. Kitchigina, ²N.S. Potekaev, ²N.P. Teplyuk, ³A.G. Kupriyanova

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ³National Research Institute of Transplantology and Artificial Organs

This is a case report of the 64-year-old male patient who suffered of previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL), and paraneoplastic pemphigus. He was treated with prednisolone, MabThera, chlorambucil and cyclophosphamide. The patient achieved remission of CLL, and all symptoms of paraneoplastic pemphigus disappeared. During the year after the treatment he has good performance status, and receives only low doses of chlorambucil and prednisolone.

Keywords: paraneoplastic pemphigus, CLL, prednisolone, leukeran, mabthera

Аутоиммунные осложнения при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) — аутоиммунная анемия, аутоиммунная тромбоцитопения и парциальная красноклеточная аплазия — хорошо известны. Значительно реже встречается, редко описывается в руководствах и поэтому остается мало известным еще одно проявление аутоиммунного конфликта при ХЛЛ — развитие паранеопластической пузырчатки (ПНП).

Термин «паранеопластическая пузырчатка» впервые использован G. Anhalt и соавт. в 1990 г. [1]. В своей работе они описали 5 собственных наблюдений и обобщили имевшиеся к этому времени в англоязычной литературе отдельные сообщения о поражении кожи и слизистых, напоминавшие картину истинной пузырчатки (ИП), у больных, страдавших различными, преимущественно лимфопролиферативными, заболеваниями.

Как известно, ИП — это аутоиммунное заболевание, при котором поражение кожи и слизистых оболочек возникает вследствие действия аутоантител против белков клеточной мембраны. В результате этого возникает нарушение межклеточной адгезии — акантолиз и появляются интраэпителиальные пузырьные образования. Существуют две формы ИП: пузырчатка обыкновенная — *pemphigus vulgaris* (PV) и пузырчатка листовидная — *pemphigus foliaceus* (PF). При PV обнаруживаются антитела к плаглобину, белку с молекулярной массой 130 кД, который является главным компонентом межклеточного взаимодействия клеток покровного эпителия с подлежащими тканями. При PF обнаруживаются антитела к другому белку —

десмоглеину 1 с молекулярной массой 160 кД, который взаимодействует с плаглобином в межклеточных процессах. Без взаимодействия этих двух белков не могут осуществляться межклеточная адгезия клеток кожи и слизистых и их адгезия к подлежащим тканям [2, 3].

Следует сказать, что задолго до работы G. Anhalt и соавт. в отечественной литературе появились описания пузырчатки у больных, страдавших злокачественными новообразованиями. Первое сообщение о таком сочетании сделано Ю.А. Ашмариним и соавт. еще в 1959 г. Они описали больного, страдавшего неоперабельным раком желудка, у которого через несколько месяцев после установления диагноза опухоли развилась картина пузырчатки с поражением сначала конъюнктивы глаз, затем слизистой полости рта, гортани и носоглотки, а через полгода — поражение кожи туловища и конечностей. Лечение стероидными гормонами приводило к некоторому улучшению проявления пузырчатки, но язвенно-эрозивные поражения конъюнктивы сохранялись, что привело к развитию полной слепоты одного глаза. Как ясно из данного описания, больной страдал ПНП с характерной очередностью развития поражений слизистых и кожи, однако авторы описания считали, что пузырчатка у их больного «развилась вне всякой связи с раковым поражением» [4]. Впервые предположение о возможной патогенетической связи пузырчатки со злокачественными заболеваниями высказано в статье Н.С. Потекаева и соавт. «Злокачественные новообразования и векикуло-буллезные дерматозы» в 1964 г. Описав двух

больных, у которых картина пузырчатки (у одного листовидной, у другого — вульгарной) развилась в одном случае на фоне рака надгортанника, в другом — рака легкого, авторы высказали предположение о возможной роли опухоли и продуктов ее распада в развитии поражения кожи и слизистых оболочек. В заключение они даже рекомендовали проводить тщательное обследование для исключения опухоли у всех больных пузырчаткой [5]. К сожалению, в то время эти работы не получили дальнейшего развития и не стали известны мировому врачебному сообществу.

G. Anhalt и соавт. и многими последующими исследованиями было показано, что при ПНП обнаруживаются антитела не только к плакоглобину и десмоглеину 1, но и к ряду других белков, входящих в состав клеточной мембраны и цитоплазмы клеток кожи и слизистых оболочек. Это белки с большой молекулярной массой из семейства плакинов — энвоплакин, периплакин, десмоплакин и другие, обеспечивающие межклеточные взаимодействия клеток различных слоев кожи и слизистых оболочек. При биопсии кожи больных с ПНП обнаруживаются акантолиз и отложение белковых свертков, содержащих IgG и комплемент (чаще всего фракцию C3) на поверхности кератоцитов и в зоне базальной мембраны, сопровождающееся появлением интраэпителиальных полостей [6]. Этиологическая роль аутоантител в развитии заболевания подтверждена на мышинной модели: пассивный перенос IgG от больного ПНП мышам вызывал у животных развитие клинической и гистологической (акантолиз) картины пузырчатки [1]. Исследование кожных биоптатов больных показало, что помимо IgG и комплемента они содержат CD4+ Т-лимфоциты, CD8+ Т-лимфоциты, CD56+ натуральные киллеры и CD68+ моноциты/макрофаги. Эти клетки локализуются в различных слоях кожи, их исследование при ПНП показало, что они активированы и, очевидно, участвуют в формировании повреждений кожи и слизистых оболочек. Увеличение уровня интерлейкина 6, γ -интерферона и фактора некроза опухоли показывает, что в отличие от ИП при ПНП имеется не только акантолиз, но и образование воспалительных инфильтратов между различными слоями кожи [7–10].

Широкий спектр антиплакиновых антител при ПНП обуславливает поражение многих органов, поскольку белки семейства плакинов имеются в эпителии всех органов, а также в гепатоцитах, в гладких и поперечнополосатых мышцах, в том числе и в миокарде. Это определяет значительные отличия клинической картины ПНП от картины обоих видов ИП.

Кожные поражения при ПНП разнообразны — эрозии, пятна, пузыри, пруригинозные высыпания, лихеноидные папулы. Лихеноидные высыпания могут быть единственными кожными проявлениями ПНП или развиваться перед появлением пузырей. Их локализация может быть самой различной — волосистая часть головы, лицо, туловище, конечности. Пузыри на коже туловища и головы редко напряжены, чаще они вялые, легко спадающиеся под давлением. Нередко пузыри и пятна появляются на ладонях и подошвах, чего никогда не бывает при ИП. Иногда поражения кожи очень похожи на кожные изменения при болезни «трансплантат против хозяина» [11]. Очень харак-

терен для ПНП и часто является первым симптомом болезни эрозивный стоматит. Эрозии обычно располагаются на слизистой щек, язык утолщен и покрыт грубым налетом, обусловленным присоединением воспалительного процесса, вызванного бактериальной и грибковой флорой полости рта. Принятие пищи в этих случаях, как правило, затруднено, и больной быстро теряет массу тела. Стоматит нередко сочетается с поражением пищевода, иногда в этих случаях из-за резкой болезненности при прохождении пищи приходится прибегать к наложению гастростомы. При ПНП описаны поражения мочевого пузыря, почек, влагалища, полового члена, кишечника, трахеи, бронхов. Поражение глаз нередко носит очень яркий характер: конъюнктивита резко гиперемирована, отечна, часто с гнойными наложениями, имеются расширение сосудов склер, иногда кровоизлияния на склерах. Исходом поражения конъюнктивы может быть образование рубцов с нарушением зрения. Ввиду распространенного характера поражения с вовлечением многих органов было предложено обозначать заболевание термином «паранеопластический аутоиммунный мультиорганный синдром — ПАМС» [9], однако термин ПНП является более часто употребляемым и в настоящее время.

Наиболее опасное проявление ПНП — поражение эпителия бронхиол и мелких бронхов с отложением депозитов (свертков), состоящих из IgG и комплемента, в бронхиальном эпителии. Следует подчеркнуть, что поражения легких не бывает при ИП. По данным H. Nousari и соавт. [12], располагающих наблюдениями, включающими 84 больных с ПНП, смертность при поражении легких превышает 90%. Причиной смерти является дыхательная недостаточность, развивающаяся в результате прогрессирующего облитерирующего бронхиолита. Поражение легких, возникнув, обычно прогрессирует и приводит к развитию фиброза бронхиол, несмотря на иммуносупрессивную терапию, под влиянием которой у больного могут уменьшиться и даже исчезнуть поражения кожи и слизистых. Такое течение заболевания имело место в некоторых наблюдениях H. Nousari и соавт. [12].

Следует иметь в виду, что появление и прогрессирование дыхательной недостаточности, как правило, долго не находит отражения в данных рентгеновского и томографического исследований, которые не выявляют каких-либо признаков поражения легочной ткани. Лишь в поздних стадиях при компьютерной томографии удается обнаружить диффузное вздутие и множественные мелкие бронхоэктазы. В то же время данные спирометрии позволяют рано заподозрить тяжелое обструктивное поражение легочной ткани, а анализ насыщения артериальной крови кислородом — выявить выраженную гипоксемию. При бронхоскопии и биопсии легочной ткани обнаруживаются истончение межалвеолярных перегородок и большое количество слущенного эпителия и вязкой слизи в бронхиолах. Жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, содержит большое количество нейтрофилов, но микроскопическое и культуральное исследования, как правило, не обнаруживают патогенной флоры. Иногда бронхиолит развивается спустя несколько месяцев после успешного лечения и при отсутствии ре-



Рис. 1. Внешний вид больного при поступлении в клинику

цидива кожных поражений [13]. Иммуносупрессивная терапия, эффективная в лечении поражений кожи и слизистых оболочек различных органов, обычно оказывается мало- или неэффективной в терапии легочного поражения. Даже при достижении улучшения, как правило, вскоре развивается рецидив с фатальным исходом. Имеется сообщение об успешной билатеральной трансплантации долей легких у 14-летнего мальчика с болезнью Кастлемана, осложненной ПНП с тяжелым прогрессирующим бронхолитом [14].

ПНП описана при самых разных опухолях — раках различной локализации (желудка, пищевода, надгортанника, легкого, мочевого пузыря, почки, клитора) [5, 15—17], липосаркоме [18], лимфоме Ходжкина, тимоме [1], но в 80% всех описанных случаев она сочетается с неходжкинскими лимфомами, ХЛЛ и болезнью Кастлемана [19]. О. Nikolskaia и соавт. [20] даже указывают связь кожных поражений с лимфоидными опухолями в качестве одного из диагностических критериев ПНП. У. Kaplan и соавт. [21] проанализировали 163 случая ПНП, описанные в англоязычной литературе с 1990 по 2003 г. В 84% всех наблюдений ПНП сочеталась с гематологическими опухолями: в 38,6% — с неходжкинскими лимфомами, в 18,4% — с ХЛЛ, в 18,4% — с болезнью Кастлемана, в 5,5% — с тимо-



Рис. 2. Проявления конъюнктивита

мой, в 1,2% — с болезнью Вальденстрема, в 0,6% — с лимфомой Ходжкина. На все солидные опухоли (преимущественно эпителиальные) приходится лишь 16% описанных случаев ПНП.

Обычно ПНП развивается как единственное проявление аутоиммунного конфликта, но иногда может сочетаться с аутоиммунной анемией или тромбоцитопенией [8, 12]. Некоторые авторы склонны связывать развитие ПНП с приемом лекарственных препаратов или рентгенотерапией для лечения основного заболевания [22—25]. Однако во многих из опубликованных случаев развитие ПНП послужило поводом для первого обращения больного к врачу, а опухоль была диагностирована в процессе обследования. Несомненно, что развитие ПНП связано с реакцией иммунной системы больного на имеющуюся опухоль, однако остается неясным, почему эта редкая реакция возникает в каждом конкретном случае, поскольку никаких особенностей в течении и проявлениях основного заболевания у больных с ПНП нет.

В лечении ПНП основная роль принадлежит иммуносупрессивной терапии — кортикостероидным гормонам, циклоспорино, иммуноглобулину. Доза кортикостероидных гормонов должна быть высокой — 1—2 мг/кг в сутки. Такую дозу назначают на длительный срок, до стойкого исчезновения всех проявлений ПНП, а отмена должна быть очень медленной. Имеется сообщение о фатальном обострении заболевания при быстром снижении дозы преднизолона со 100 до 40 мг/сутки [26].

В последние годы появились сообщения об успешном лечении ПНП моноклональными антителами (МКА) к CD20 и CD52. Имеется сообщение об успешном применении сочетания стероидных гормонов, циклоспорина и ритуксимаба (мабтеры) [27], а также об успешном лечении ПНП у больного ХЛЛ алемтузумабом (Campath — 1H) [28]. Использование МКА представляется наиболее перспективным в лечении ПНП, поскольку их действие одновременно направлено на опухолевые клетки и на аутоиммунные процессы, развитие которых обусловлено опухолью.

В русскоязычной литературе нами не найдено сообщений о развитии ПНП у гематологических больных. Приводим собственное наблюдение.

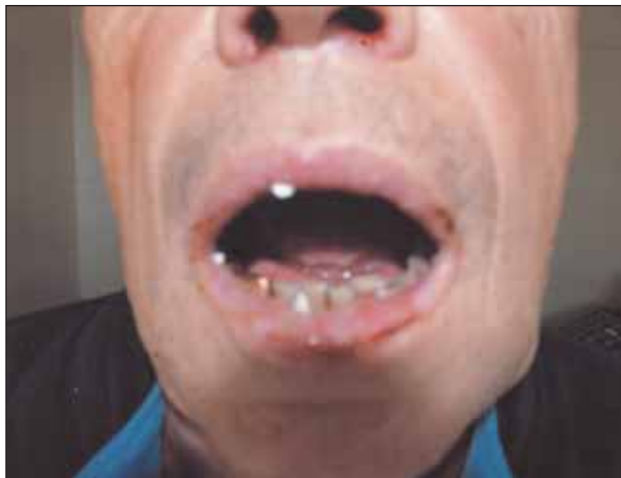


Рис. 3. Проявления стоматита

Больной С., 64 лет, поступил в отделение химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в сентябре 2005 г. с жалобами на выраженный болезненный стоматит и конъюнктивит, по поводу чего обратился в поликлинику по месту жительства. При обследовании были обнаружены высокий лейкоцитоз и лимфоцитоз, в связи с чем больной был направлен в РОНЦ.

Первые клинические признаки заболевания, со слов больного, появились 3—4 года назад, когда пациент впервые обнаружил увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов, которые очень постепенно увеличивались в размерах. За медицинской помощью не обращался. Примерно за 1 год до первого обращения к врачу заметил изменения в ротовой полости — появление гиперемированных участков на слизистой щек, которые со временем стали болезненными. Одновременно появился налет на языке, постепенно развились утолщение и болезненность языка. Вскоре в связи с прогрессированием стоматита появились ограничения в приеме пищи: больной мог есть только жидкую охлажденную пищу. Несмотря на нарастание симптомов стоматита, к врачу не обращался, будучи уверенным в том, что у него имеется заболевание, при котором современная медицина не в состоянии помочь. Постепенно стал терять в массе. Стоматит медленно, но неуклонно прогрессировал. Через некоторое время язык настолько увеличился в объеме из-за покрывавшего его коричневатого налета, что появились затруднения в артикуляции, речь стала невнятной. Эрозии на слизистой щек увеличивались в размерах и количестве, распространились на язычок и, скорее всего, на глотку и пищевод, поскольку появилась резкая болезненность при глотании. Больной был вынужден значительно ограничить количество принимаемой пищи и в течение нескольких месяцев потерял около 20 кг. В последние недели перед обращением в РОНЦ у больного появился конъюнктивит, который быстро прогрессировал и мешал больному читать, что и заставило его обратиться за врачебной помощью.

При поступлении состояние больного средней тяжести из-за болезненного стоматита и слабости. При осмотре обращало на себя внимание значитель-



Рис. 4. Пузыри на коже правого бедра

ное увеличение всех групп периферических лимфоузлов — в шейных и шейно-надключичных областях конгломераты до 6—8 см в диаметре, такие же конгломераты лимфоузлов в обеих подмышечных областях, в паховых областях — конгломераты лимфоузлов до 4 см в диаметре. Печень выступала из-под реберного края на 3—4 см, селезенка пальпировалась в подреберье в положении на правом боку (рис. 1).

Внешний вид больного сразу позволил гематологам заподозрить у него ПНП на основании имеющихся описаний, несмотря на то что до этого наблюдения нам не приходилось сталкиваться с подобными больными. Прежде всего обращал на себя внимание конъюнктивит: склеры обоих глаз ярко гиперемированы, кажутся залитыми кровью, конъюнктивы отечная, рыхлая, покрыта гнойными наложениями (рис. 2). Больной говорит с трудом, речь невнятна. Красная кайма губ гиперемирована, покрыта геморрагическими корками, отечна. Рот открывается с трудом. В полости рта — множественные язвенные и эрозивные дефекты слизистой оболочки, покрытые гнойными наложениями. Язык значительно утолщен, покрыт густым желтовато-серовато-коричневым налетом (рис. 3).

На следующий день после поступления в клинику на коже спины, на плечах и внутренних поверхно-

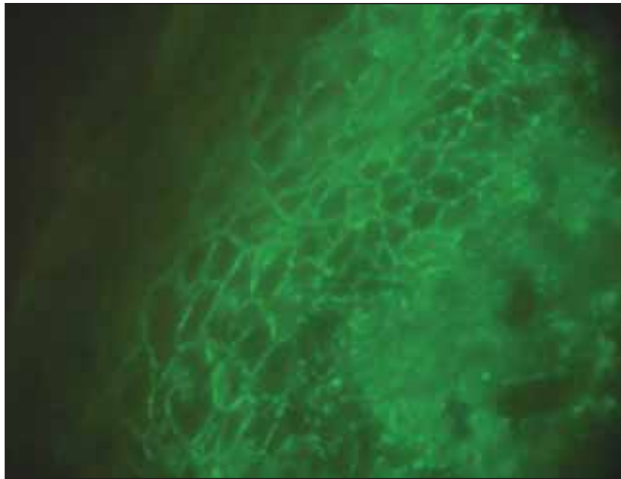


Рис. 5. Микроскопическая картина поражения кожи

стях бедер появились буллезные высыпания полушаровидной формы с округлыми очертаниями размерами от 0,5 до 2 см в диаметре. Пузыри имели мутновато-светлое содержимое, легко спадались при надавливании (рис. 4).

Анализ крови: гемоглобин — 103 г/л, эритроциты — $4,02 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $448 \times 10^9/л$, лейкоциты — $350 \times 10^9/л$, сегментоядерные нейтрофилы — 1%, пролимфоциты — 22%, лимфоциты — 77%, СОЭ — 60 мм/ч. Общий белок — 72,2 г/л, ЛДГ — 376 ед/л.

Миелограмма: костный мозг клеточный, мегакариоциты — единичные в препарате, гранулоцитарный росток — 11%, эритроидный росток — 0,8%, лимфоциты — 88,2%. Иммунологическое исследование клеток костного мозга подтвердило диагноз В-ХЛЛ (CD20+ — 58,7%, CD19+CD23+ — 83,6%, CD19+CD5+ — 86,6%). Прогностически неблагоприятный антиген CD38 выявлен в 15,5% клеток (общепринятая граница прогностической значимости этого антигена — 20%).

Рентгенография органов грудной клетки: обнаружены крупные лимфоузлы в корнях легких, срединная тень на уровне вторых ребер расширена до 8,7 см.

УЗИ периферических лимфоузлов выявило их увеличение до 6—8 см в диаметре, в брюшной полости — конгломераты лимфоузлов размерами от 7 до 14,8 см в диаметре, располагающиеся по ходу подвздошных сосудов и муфтообразно их охватывающие. Печень у края реберной дуги, селезенка имеет однородную структуру и размеры 15,8 × 8,6 см.

При цитогенетическом исследовании костномозгового пунктата методом FISH обнаружены делеция 13q в 90% клеток, делеция 11q в 80% клеток, делеция 17p в 16% клеток. Как известно, делеция 13q является благоприятным, а делеция 11q — неблагоприятным прогностическим признаком.

Консультация дерматолога (проф. Н.С. Потекаев) подтвердила подозрение гематологов о наличии у больного ПНП. Была сделана биопсия кожи, морфоиммунологический анализ биоптата выявил акантолиз и отложения IgG и комплемента в межклеточной склеивающей субстанции шиповатого слоя эпидермиса (рис. 5).



Рис. 6. Внешний вид больного в настоящее время

Был назначен преднизолон по 1 мг/кг (80 мг) в сутки. Постепенно в течение недели исчезли буллезные изменения на коже, но картина конъюнктивита и стоматита не изменилась. Через 1 нед проведено лечение по схеме R-COP (ритуксимаб — 700 мг в 1-й день внутривенно капельно, циклофосфан по 600 мг/сут внутривенно в течение 5 дней, преднизолон по 80 мг/сут внутрь постоянно). В результате этого курса сократились размеры лимфоузлов, несколько уменьшились проявления конъюнктивита (менее выраженная инъекция склер, меньше утолщение конъюнктивы), но заметной регрессии стоматита не отмечалось. Не было изменений и в анализе крови.

Больной получил еще 2 введения ритуксимаба в монорежиме и еще 1 курс R-COP. Преднизолон в дозе 80 мг/сут больной получал постоянно. Одновременно проводилась антибактериальная и противогрибковая терапия в соответствии с чувствительностью флоры, полученной при посевах из полости рта и мокроты. В результате лечения количество лейкоцитов уменьшилось до $34 \times 10^9/л$, но лимфоциты по-прежнему составляли 90% форменных элементов крови.

Состояние больного улучшалось очень медленно. В первую очередь начали уменьшаться явления конъюнктивита. Проявления стоматита сохранялись дольше, их уменьшение началось лишь через 1 мес от начала терапии, при этом без видимых причин наблюдался один рецидив с резким усилением болей, появлением мучительного чувства жжения в языке и подъемом температуры тела до 38° С.

Через 1,5 мес после поступления больному назначен лейкеран по 10 мг/сут и в течение 1 нед проведено 5 сеансов плазмафильтрации. В результате состояние больного заметно улучшилось, остаточные явления конъюнктивита практически исчезли, постепенно уменьшились явления стоматита, однако полностью они не исчезли и ко времени выписки больного из клиники, где он провел 2 мес.

После выписки из стационара лечение больного продолжалось еще в течение года — параллельно улучшению общего состояния, картины крови и состоянию полости рта постепенно снижались дозы лейкерана и преднизолона (доза преднизолона очень медленно — по 1/2 таблетки каждые 3 дня). Лишь в середине июля

2006 г. (через 10 мес после начала терапии) состояние больного, как по его собственной оценке, так и по оценке лечащих врачей, признано хорошим: нет никаких жалоб и проявлений стоматита или конъюнктивита, больной в хорошем психологическом состоянии, прибавил несколько килограммов, активен физически, периферические лимфоузлы не пальпируются, кроме одного в правой подмышечной области не более 1 см в диаметре. В настоящее время лечения не получает (рис. 6).

Анализ крови 13.09.2006: гемоглобин — 126 г/л, эритроциты — $3,91 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $170 \times 10^9/л$, лейкоциты — $5,1 \times 10^9/л$, палочкоядерные — 2%, сегментоядерные — 54%, лимфоциты — 38%, моноциты — 6%.

Миелограмма 25.05.2006: миелокариоциты — 35000/мкл, гранулоцитарный росток — 17,2%, эритроидный росток — 53%, лимфоциты — 21,4%, пролимфоциты — 6,8%.

Рентгенография легких: ширина срединной тени — 7 см на уровне вторых ребер.

Обсуждение

В первом описании ПНП G. Anhalt и соавт. выделили следующие диагностические признаки этого заболевания:

- болезненные эрозии слизистых оболочек и полиморфные поражения кожи;
- наличие гистологических признаков внутриэпидермального акантолиза, дискератоза и воспаления межэпидермальных слоев кожи;
- обнаружение при иммунофлюоресцентном исследовании отложений в межклеточном пространстве IgG, иногда с одновременным отложением комплемента в базальном слое клеточных мембран;
- обнаружение в сыворотке антител к десмоплакину, энвоплакину, периплакину.

В дальнейшем, однако, было показано, что не всегда при несомненном диагнозе ПНП имеются все указанные признаки.

Прежде всего, гистологическая картина не всегда однообразна. Более того, типичные признаки нередко обнаруживаются лишь при повторной биопсии различных участков кожи [26]. В некоторых случаях в сыворотке отсутствуют антитела к десмоглеину и другим белкам, обычно обнаруживаемым при ПНП [29]. Так, были описаны несомненные случаи ПНП, при которых не были обнаружены антитела к десмоглеину [30]. Подобные наблюдения стали причиной того, что уже вскоре после первого описания ПНП диагностические критерии заболевания были пересмотрены С. Camisa и Т. Helm. Они разделили известные симптомы ПНП на 2 категории, выделив по значимости большие и малые диагностические признаки. Большие признаки включают полиморфные поражения кожи и слизистых оболочек, наличие сопутствующего онкологического заболевания и обнаружение специфических антител в сыворотке; малые — обнаружение акантолиза при гистологическом исследовании, выявление отложений IgG с или без комплемента на базальной мембране кератицитов и обнаружение антител к кожным белкам в сыворотке. Авторы пересмотренных диагностических критериев считают, что для диагноза ПНП достаточно наличия трех больших признаков или двух больших и двух малых [29].

В нашем наблюдении у больного присутствовали 2 больших диагностических признака — полиморфные поражения кожи (пятна, пузыри) и слизистых оболочек (эрозии, язвы) у больного с ХЛЛ и 2 малых — акантолиз и отложения IgG и комплемента в межклеточных пространствах эпидермиса. Следует подчеркнуть, что у нашего больного была настолько яркая клиническая картина заболевания с отмечаемой при этом заболевании всеми авторами очередностью появления поражения слизистых и кожи, что сомнений в диагнозе не было еще до получения результатов гистологического и иммунологического исследования. Y. Kaplan и соавт. [21] указывают, что у 45% больных, подробные данные о которых опубликованы, первым признаком развивающейся ПНП было появление изолированного язвенного стоматита, как это имело место и у нашего больного. Характерным для ПНП является прогрессирование стоматита с распространением на губы, язычок и глотку, несмотря на местное лечение, что также наблюдалось у нашего больного. При ПНП типичным является наличие только поражения губ и слизистой оболочки ротовой полости в течение месяцев и лишь затем появление изменений кожи. Этот признак также присутствовал у нашего больного. Развитие конъюнктивита вслед за стоматитом — также типичный признак ПНП. К сожалению, в нашем наблюдении не было исследовано наличие антител к белкам кожи в сыворотке крови, однако вся клиническая картина и динамика процесса, а также имеющиеся иммуногистологические данные не оставляют сомнений в его природе.

Возможно, при более активном лечении основного заболевания кожные поражения исчезли бы раньше. Мы, однако, опасались назначения более активных схем терапии, например схемы RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан), поскольку имеется наблюдение, в котором ПНП развилась после лечения больного ХЛЛ флударабином [23].

Как известно, кожные изменения при ХЛЛ редки. Наиболее часто встречаются герпетические поражения (*herpes zoster*) и длительно существующие папулезные образования после укусов комаров или пчел, которые иногда изъязвляются в результате присоединения инфекции. Описаны также специфические поражения кожи, представляющие собой инфильтраты из мономорфных CD19+CD5+ В-лимфоцитов [31]. Все эти поражения, однако, не имеют сходства с вялыми пузырями различных размеров с мутноватым содержимым без признаков воспаления окружающей кожи, которые характерны для ПНП и которые наблюдались у нашего больного. Наконец, улучшение и постепенное исчезновение признаков поражения кожи и слизистых под влиянием иммуносупрессивной и цитостатической терапии характерны для ПНП.

Следует подчеркнуть, что ПНП является редким заболеванием. Очевидно, в связи с этим в большинстве руководств о нем или не упоминается, или упоминается вскользь. Лишь в одном руководстве, посвященном ХЛЛ, мы нашли прекрасное описание клинической картины ПНП, сделанное Т. Hamblin [32], что и помогло нам в постановке диагноза у нашего пациента.

В большинстве описанных случаев ПНП оказывалась фатальным заболеванием, и больные погибали в течение нескольких месяцев — года, как правило, от прогрессирующей легочной недостаточности или от присоединения инфекционных осложнений в связи с длительной иммуносупрессивной терапией. Лишь

в последние годы появились обнадеживающие результаты при использовании МКА. Поскольку ПНП — это проявление иммунной реакции организма на опухоль, применение антител, особенно анти-CD52, представляется наиболее перспективным в лечении этого редкого, но тяжелого и опасного осложнения.

Л и т е р а т у р а

1. Anhalt G.J., Chan K.S., Stanley J.R. et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;393:1729—35.
2. Korman N.J., Eyre R.W., Klaus-Kovtun V., Stanley J.R. Demonstration of an adhering-junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris. *N Engl J Med* 1989;321:631—5.
3. Ruhrberg Ch., Hajibagheri M.A.N., Parry D.A.D., Watt F.M. Periplakin, a novel component of cornified envelopes and desmosomes that belongs to the plakin family and forms complexes with envoplakin. *J Cell Biology* 1997;139:1835—49.
4. Ашмарин Ю.Я., Буров Г.П., Жгун А.А. О сочетании вульгарной пузырчатки и рака желудка. *Клин мед* 1959;(4):142—4.
5. Потекаев Н.С., Кечкер В.И., Николаева Л.П. Злокачественные новообразования и везикуло-буллезные дерматозы. *Труды 1 ММИ. Т. 31. Гистохимические и биохимические исследования в дерматологии. М.; 1964. с. 227—32.*
6. Mahoney M.G., Aho S., Uitto J., Stanley J. The Members of the plakin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin. *J Invest Dermatol* 1998;111:308—13.
7. Amagai M., Nishikawa T., Nousari H.C. et al. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantolysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest* 1998;102:775—8.
8. Reich K., Brinck U., Letschart M. et al. Graft-versus host disease —like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;141:739—46.
9. Vu Thuong N., Assane N., Bassler K. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanism of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:193—206.
10. Kim S.C., Kwon Y.D., Lee Y.J. et al. CDNA cloning of the 210 paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is component of the antigen complex. *J Invest Dermatol* 1997;109:365—9.
11. Mahler V., Antoni C., Anhalt G.J. et al. Graft-versus-host-like mucocutaneous eruptions with serological features of paraneoplastic pemphigus and systemic lupus erythematosus in a patient with non-hodgkin lymphoma. *Dermatology* 1998;197:78—83.
12. Nousari H.C., Deterling R., Wojtczak H. et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999;340:1406—10.
13. Wolff H., Kunte C., Messer G. et al. Paraneoplastic pemphigus with fetal pulmonary involvement in a woman with a mesenteric castelman tumor. *Br J Dermatol* 1999;140:313—6.
14. Chin A.C., Stich D., White F.V. et al. Paraneoplastic pemphigus and bronchiolitis obliterans associated with a mediastinal mass: a rare case of castelman's disease with respiratory failure requiring lung transplantation. *J Pediatric Surgery* 2001;36:1—5.
15. Потекаев Н.С., Теплюк Н.П., Ястребова Р.И. и др. Паранеопластическая пузырчатка в послеоперационном периоде. *Росс журн кожн венерич бол* 2003;(2):23—5.
16. Шеклаков Н.Д. Одновременное поражение пищевода пузырчаткой и раковой опухолью. *Сов мед* 1966;(3):122—6.
17. Теплюк Н.П. Истинная пузырчатка и буллезный пемфигоид как паранеопластические процессы. *Альманах клинической медицины. Т. IX. Пролиферативные заболевания кожи. М.; 2006. с. 134—7.*
18. Krumic A.L., Kokai D., Basetic B. et al. Retroperitoneal round-cell liposarcoma associated with paraneoplastic pemphigus presenting as lichen planus pemphigoides-like eruption. *Int J Dermatol* 1997;36:526—9.
19. Anhalt G.J. Paraneoplastic pemphigus: the role of tumors and drugs. *Br J Dermatol* 2001;144:1101—4.
20. Nikolskaia O.V., Nousari C.H., Anhalt G.J. Paraneoplastic pemphigus in association with castelman's disease. *Br J Dermatol* 2003;149:1143—51.
21. Kaplan Y., Hodak E., Ackerman L. et al. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestation. *Oral Oncol* 2004;40:553—62.
22. Healy C.M., Thornhill M.H. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med* 1995;24:46—8.
23. Gooptu C., Littlewood T.J., Frith P. et al. Paraneoplastic pemphigus: an association with fludarabine? *Br J Dermatol* 2001;144:1255—61.
24. Valsecchi R., Resengheti A., Cainelli A. Bullous and erosive stomatitis induced by nimesulide. *Dermatology* 1992;185:74—5.
25. Kirsner R.S., Anhalt G.J., Kerdel F.A. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1995;132:474—8.
26. Bronnmann M., von Felbert V., Streit M. et al. Progressive respiratory failure in paraneoplastic pemphigus associated with chronic lymphocytic leukemia. *Dermatology* 2004;208:251—4.
27. Berradori L., Lombardi T., Samson J. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to cd20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:269—72.
28. Hohwy T., Bang K., Steimche T. et al. Alemtuzumab-induced remission of both severe paraneoplastic pemphigus and leukemic bone marrow infiltration in a case of treatment-resistant b-cell chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2004;73:206—9.
29. Camisa C., Helm T.N. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:883—6.
30. Yuaoki M., Kodera M., Fujimoto A. et al. Paraneoplastic pemphigus without antidesmoglein 3 or antidesmoglein 1 autoantibodies. *Br J Dermatol* 2001;144:610—3.
31. Cerroni L., Zenahlik P., Hofer G. et al. Specific cutaneous infiltrates of b-cell chronic lymphocytic leukemia. a clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. *Am J Surgical Pathol* 1996;20:1000—10.
32. Hamblin T. Autoimmune disease and its management in chronic lymphocytic leukemia. In: *Chronic lymphoid leukemias. B.D. Cheson (ed). N Y, Marsel Dekker; 2001. p. 435—58.*

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ВОЛОСАТО-КЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА НОВЫМ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ ВЕРО-КЛАДРИБИНОМ

Ю.Е. Рябухина, А.Д. Ширин, О.Л. Тимофеева, Н.Н. Тупицын,
М.А. Френкель, Н.А. Купрышина, М.А. Волкова
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В отделении химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН в период с июля 2005 г. по октябрь 2006 г. лечение препаратом веро-кладрибин получили 8 больных волосато-клеточным лейкозом (ВКЛ). У всех достигнута полная ремиссия. Длительность ремиссии на данный момент составляет от 1 до 12 мес у 7 больных. В течение курса терапии веро-кладрибином и последующего наблюдения (1—12 мес) серьезных токсических эффектов не выявлено. Веро-кладрибин хорошо переносится. Анемия IV степени наблюдалась у одного больного, тромбоцитопения I степени — также у одного больного. Ни у одного больного не отмечалось фебрильной нейтропении. Инфекционных осложнений лечения зафиксировано не было.

Ключевые слова: волосато-клеточный лейкоз, лечение, веро-кладрибин, кладрибин

EXPERIENCE OF TREATMENT OF HAIRY CELL LEUKEMIA WITH NEW DRUG VERO-CLADRIBINE

Ryabukhina Yu.E., Shirin A.D., Timofeeva O.L., Tupitsyn N.N., Frenkel M.A., Kupryshina N.A., Volkova M.A.
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Between July 2005 and October 2006, eight patients (pts) with hairy cell leukaemia were treated with Vero-cladribine at N.N. Blokhin Cancer Research Center. All pts achieved complete remission (CR). Duration of CR ranges from 1+ to 12+ months in 7 cases. There were no serious adverse events during the treatment and follow-up periods (1-12 months). Vero-cladribine was well tolerated. Anemia (grade IV) was seen in 1 patient and thrombocytopenia (grade I) was seen in another 1 patient. No one patient has febrile neutropenia or infectious complication.

Keywords: hairy cell leukaemia, treatment, cladribine, 2-chlorodeoxyadenosine

Волосато-клеточный лейкоз (ВКЛ) — редкий вариант хронического лейкоза. На его долю приходится всего 2% от всех лейкозов [1].

ВКЛ был впервые описан в 1920 г. и долгое время рассматривался как один из вариантов хронического лимфолейкоза. Как самостоятельная нозология ВКЛ был выделен в 1958 г. В. Bougoncle [2]. В то время ВКЛ в различных публикациях имел разные названия, в частности, лейкомический ретикулоэндотелиоз, гистиоцитарная лейкемия, злокачественный ретикулез, лимфоидный миелофиброз. Современное название появилось в 1966 г., когда, основываясь на микроскопическом исследовании своеобразных лейкомических клеток, имеющих отростчатую и/или ворсинчатую цитоплазму, R. Schrek и W.J. Donnelly [3] ввели термин «волосатые клетки» (ВК), и заболевание стало называться волосато-клеточным лейкозом.

В настоящее время выделяют три варианта ВКЛ: классический, лейкомический (вариантный, HCL-variant) и японский.

Японский вариант ВКЛ составляет 70% случаев ВКЛ в Японии и практически не встречается в Европе и Америке. Его доля среди всех ВКЛ равняется 1%.

Средний возраст больных ВКЛ — 50—55 лет [4], хотя описано начало болезни и в 20, и в 80 лет. Среди больных ВКЛ 80% составляют мужчины, которые заболевают в 4—6 раз чаще, чем женщины [5—7].

Продолжительность жизни при ВКЛ варьирует. По данным В. Bougoncle [8], наиболее короткая продолжительность жизни составила менее года, самая длительная — 32 года, средняя — 5,2 года.

Диагноз ВКЛ основан на обнаружении в крови и костном мозге или только в костном мозге не менее

10% характерных патологических клеток, представляющих собой мононуклеары среднего или большого размера с обрывчатой, отростчатой или ворсинчатой цитоплазмой, округлым или овальным ядром, умеренным или низким ядерно-цитоплазматическим соотношением. При исследовании костного мозга клеточность, как правило, низкая у 10—20% больных.

Инфильтрация патологическими клетками чаще носит диффузный характер. Одним из наиболее важных диагностических признаков ВКЛ является высокая активность тартратрезистентной кислой фосфатазы, которая обнаруживается в лейкомических клетках у 95% больных [9, 10].

Более чем в 90% случаев лейкомические клетки при ВКЛ имеют иммунофенотип зрелых В-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности пан-В-клеточные антигены CD19, CD20 и CD22. Наиболее значимыми для диагноза являются экспрессия CD11c, выраженная экспрессия CD25 и обнаружение CD103 [11, 12].

Кроме того, на патологических клетках при ВКЛ определяются поверхностные иммуноглобулины разных классов. Особенно часто обнаруживается IgG3, который нетипичен для большинства нормальных В-лимфоцитов [11, 13, 14].

Единого мнения о существовании Т-клеточного ВКЛ нет. В литературе описаны наблюдения, в которых ВКЛ имеет Т-клеточный иммунофенотип [15]. Существует предположение, что человеческий Т-лимфотропный вирус HTLV-II может играть роль в развитии ВКЛ, особенно в случае вариантного ВКЛ [16, 17].

При ВКЛ имеют место такие генетические и хромосомные аномалии, как инверсия и трисомия 5, трисомия 12, делеция или мутация p53 [18—20]. К. Vallianatou и соавт. [21] сообщили о делеции p53 у 75 и 100% пациентов

с классическим и вариантным ВКЛ соответственно, в то время как трисомия 12 была найдена у 8% больных при каждом типе ВКЛ. Мутации *bcl-6* встречаются в 25% всех случаев ВКЛ.

Наиболее характерной особенностью картины крови при ВКЛ является цитопения, которая может быть одно-, двух- и трехростковой. Панцитопения, по данным разных авторов, отмечается у 50–70% больных, у остальных — сочетание лейкопении с анемией или тромбоцитопенией [20, 22]. Характерно, что лейкопения сопровождается нейтропенией и моноцитопенией [23, 24]. Основная роль в патогенезе цитопении принадлежит синдрому гиперспленизма. Кроме того, важную роль играют фиброз костного мозга с инфильтрацией его патологическими клетками, а также недостаток эндогенных факторов роста.

В крови больных ВКЛ количество патологических клеток варьирует, по разным данным, в пределах от 5 до 95% [22]. В отличие от классического ВКЛ (самая частая форма, примерно 80% ВКЛ), при котором количество патологических клеток в крови, как правило, небольшое, при вариантном ВКЛ (10–20 % всех случаев ВКЛ) [1, 21, 25] их число увеличено до 60–95% при уровне лейкоцитов $10\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$. При вариантном ВКЛ патологические клетки более крупные, с крупным ядром, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и цитоплазмой, имеющей многочисленные отростки. Тартратрезистентная кислая фосфатаза определяется лишь в 10–15% клеток, CD103 может быть отрицательным.

Клиническая картина ВКЛ характеризуется медленным течением. Наиболее характерным симптомом заболевания является спленомегалия, выявляемая у 80% больных классическим вариантом ВКЛ и у 100% больных вариантным и японским ВКЛ [26].

Помимо увеличения селезенки могут наблюдаться увеличение печени и лимфаденопатия. Лимфатические узлы, как правило, увеличены незначительно.

Большой редкостью является инфильтрация патологическими клетками кожи, мягких тканей, плевры, легких, оболочек головного мозга [27–34].

У больных ВКЛ могут развиваться аутоиммунные осложнения, проявляющиеся в виде васкулитов и артритов [30, 35–41].

Основной опасностью для больных является развитие инфекций, которые в течение заболевания наблюдаются у большинства нелеченых и длительно болеющих пациентов. Инфекции, частота которых коррелирует с нейтропенией и моноцитопенией, являются наиболее частой причиной смерти больных ВКЛ [22]. Чаше всего развиваются пневмонии, микобактериальные и грибковые инфекции [23]. Кроме того, у больных ВКЛ могут появляться другие опухоли, частота возникновения которых варьирует в пределах 3–20% [42, 43].

Многие годы основным лечебным мероприятием при ВКЛ была спленэктомия, которая устраняла основной симптом заболевания — панцитопению. Эффект спленэктомии у отдельных больных сохранялся в течение многих лет, однако у большинства — не более полугода.

Лечение цитостатиками не давало отчетливого улучшения у большинства больных. Многие из них умирали в период углубившейся в результате лечения цитопении [44–46].

Эффективное лечение ВКЛ стало возможным в начале 1980-х гг. В частности, выраженный клинический

и гематологический эффект при данном заболевании был выявлен у α -интерферона. Одна из первых публикаций по этому препарату была представлена J. Quesada с соавт. [47]. В исследование были включены 7 пациентов. Общий ответ был выявлен у всех больных, а полная ремиссия — у 43,6% пациентов; она сохранялась в течение 6–10 мес. В другом исследовании при применении α -интерферона у большей части больных удалось достигнуть частичной ремиссии, у меньшей — полной ремиссии [48].

В мультицентровом исследовании, проведенном итальянской кооперативной группой по ВКЛ (ICGNCL), общий ответ на лечение α -интерфероном был получен у 93%, а полная ремиссия — у 13% больных из 104 [49].

Несмотря на эффективность, клиническое использование α -интерферона ограничивается малым числом полных ремиссий и побочными эффектами, связанными с миелосупрессивным действием препарата.

По мнению некоторых авторов, α -интерфероны в настоящее время могут применяться у больных ВКЛ с тяжелой цитопенией, у беременных, больных ВКЛ, а также у пациентов, у которых первичная терапия аналогами пуриновых нуклеозидов не дала результата [50].

Крупные успехи в лечении ВКЛ были достигнуты с появлением в арсенале онкогематологов аналогов пуриновых нуклеозидов. В настоящее время при лечении ВКЛ из этой группы препаратов используют пентостатин (2-дезоксикоформидин, 2-DCF) и кладрибин (2-хлордезоксиаденозин, 2-CdA, леустатин).

Механизм действия этих препаратов различен. Пентостатин необратимо ингибирует аденозиндеаминазу в лимфоидных клетках, что приводит к накоплению в них трифосфатов аденозина и дезоксиаденозина, которые ингибируют РНК-редуктазу. Это, в свою очередь, через ряд промежуточных этапов вызывает подавление синтеза ДНК в клетках [51, 52]. Кладрибин не ингибирует аденозиндеаминазу, фосфорилируется внутриклеточным накоплением 2-хлордезоксиаденозинтрифосфата. Это приводит к ингибированию РНК-редуктазы и угнетению синтеза ДНК.

При внутривенном введении пентостатина и кладрибина максимальная концентрация препаратов в крови достигается быстро. Оба соединения частично проникают через гематоэнцефалический барьер. Препараты выводятся почками. Период полувыведения пентостатина — 5–10 ч, кладрибина — 6–8 ч [53, 54].

Пентостатин при ВКЛ впервые успешно применили в начале 1980-х гг. В дальнейшем в многочисленных клинических исследованиях его высокая эффективность при ВКЛ получила подтверждение.

Пентостатин назначается в дозе 4 мг/кг внутривенно каждые 2 нед до получения полной ремиссии [1]. При такой схеме введения полная ремиссия достигается примерно у 87% больных ВКЛ, а частичная — у 4%. При этом отсутствует длительная цитопения и возникает мало осложнений, в том числе инфекционных [55].

Впервые об успешном применении кладрибина при ВКЛ сообщил L.D. Pigo в 1990 г. По данным этого исследования, из 12 больных ВКЛ, получавших лечение кладрибином, у 11 была достигнута полная ремиссия после одного курса терапии.

Ни у одного из пациентов не было рецидива при медиане наблюдения 15,5 мес. При использовании пре-

Таблица 1. Эффективность кладрибина при ВКЛ

Автор	Число больных		Ответ, %		Выживаемость (12 лет), %	
	общее	после первичной терапии	полная ремиссия	частичная ремиссия	безрецидивная	общая
U. Jehn и соавт. [59]	44	11	98	2	36	79
P. Chadha и соавт. [60]	86	60	79	21	54	87
E. Estey и соавт. [61]	46	27	78	11		
M. Tallman и соавт. [62]	50	15	80	20		
L. Piro и соавт. [63]	144	75	85	12		
G. Juliusson и соавт. [64]	16	3	75	0		
M. Hoffman и соавт. [65]	49	28	76	24		

парата не отмечалось токсических явлений, характерных для цитостатиков (тошнота, рвота, алоpecia). Лихорадка наблюдалась, как правило, между 5-м и 7-м днями. Поскольку какой-либо инфекции при этом выявлено не было, лихорадку расценили как ответ на высвобождение цитокинов из «волосатых» клеток [56].

В дальнейших исследованиях было установлено, что ремиссии достигаются у 95—100% больных ВКЛ, получивших один курс лечения кладрибином, причем полные ремиссии достигаются в 75—90% случаев как у первичных больных, так и при рецидивах после лечения другими препаратами, в том числе после лечения пентостатином и кладрибином.

Используются 2 основные схемы лечения кладрибином:

- препарат вводят в дозе 0,1 мг/кг в виде 2-часовой внутривенной инфузии ежедневно в течение 7 дней;
- препарат вводят в дозе 0,14 мг/кг в виде 2-часовой внутривенной инфузии ежедневно в течение 5 дней.

Количество полных ремиссий при обеих схемах лечения одинаково [57].

В исследовании M. Else и соавт. [58] 219 больных ВКЛ были прослежены в течение 12,5 года от момента постановки диагноза. 185 пациентов получили лечение пентостатином, а 34 — кладрибином. Частота общего и полного ответа на кладрибин составила 100 и 82%, а на пентостатин — 96 и 81% соответственно. Средняя безрецидивная выживаемость после лечения кладрибином и пентостатином составила 11 и 15 лет соответственно, частота возникновения рецидивов через 5 и 10 лет после лечения кладрибином — 33 и 48%, а после лечения пентостатином — 24 и 42%. Общая 10-летняя выживаемость после лечения кладрибином и пентостатином равнялась 100 и 96% соответственно.

U. Jehn и соавт. [59] в 2004 г. опубликовали результаты 12-летнего наблюдения 44 больных ВКЛ (34 мужчины и 10 женщин, средний возраст 57 лет), которые получили лечение кладрибином. Лечение проводили по первой схеме. Никакой сопроводительной терапии во время лечения кладрибином, включая антибактериальную, больные не получали. 11 пациентам ранее проводилось лечение: 6 — спленэктомия, 9 — терапия α -интерфероном, 3 — пентостатином (без положительного эффекта).

В результате лечения кладрибином у 43 (98%) из 44 пациентов была достигнута полная ремиссия, а один пациент дал хороший частичный ответ. У 13 из 44 пациентов лечение не осложнилось развитием гематологической то-

ксичности. У остальных больных отмечалась лейкопения, главным образом I—II степени, и лишь у одного — IV степени. У этого больного развилось инфекционное осложнение — септический шок. Среди проявлений негематологической токсичности отмечались головная боль (19%), тошнота или рвота (9%), лихорадка неясного генеза (36%).

Средняя продолжительность наблюдения составила 8,5 года (0,1—12,2 года), безрецидивная выживаемость — 36%. У 17 из 44 больных развился рецидив. Девяти из этих больных было снова проведено лечение кладрибином, 8 из них вновь достигли полной ремиссии, а 1 больной не дал ответа на лечение. Общая выживаемость в течение 12 лет составила 79%.

P. Chadha и соавт. [60] в 2005 г. опубликовали результаты 12-летнего наблюдения 86 больных ВКЛ, получивших лечение кладрибином. Средний возраст больных составлял 49 лет. Из 86 пациентов 60 ранее получали лечение. Больным был проведен один курс лечения кладрибином по первой схеме. 68 (79%) пациентов достигли полной ремиссии, у 18 (21%) больных — частичной.

Общая выживаемость при наблюдении в течение 12 лет составила 87%, безрецидивная — 54%. Наиболее высокие результаты были получены у больных с полной ремиссией. Общая выживаемость в этой группе составила 90%, безрецидивная — 60%.

У 36% (31 из 86) больных развился рецидив заболевания. Из этих больных 23 было проведено повторное лечение кладрибином. Из них 12 (52%) достигли полной и 7 (30%) — частичной ремиссии. У 15 (17%) больных развились другие опухоли. 9 пациентов умерли: 2 — от прогрессирования, 5 — от осложнений других опухолей.

Высокая эффективность кладрибина при ВКЛ была выявлена во многих других исследованиях (табл. 1).

В связи с высокой эффективностью кладрибина и пентостатина и длительностью достигаемой без поддерживающего лечения ремиссии кладрибин и пентостатин считают препаратами выбора при лечении ВКЛ [66,67].

Несмотря на значительные успехи в лечении ВКЛ аналогами пуриновых нуклеозидов, резистентность и рецидивы при их использовании все же встречаются. Резистентность является особенно большой проблемой при варианном ВКЛ. Суммарный анализ 4 клинических исследований [61, 68—70], проведенных у 152 больных, показал, что из 14 больных с вариантным ВКЛ, получивших лечение либо кладрибином, либо пентостатином, ответ на лечение отсутствовал у 11, а у трех был получен лишь частичный ответ.

Таблица 2. Результаты повторного лечения кладрибином пациентов с рецидивом после 1-го курса

Автор	Число больных	Средняя длительность ремиссии после лечения кладрибином (1-й курс), мес	Число больных, %	
			с полной ремиссией	с частичной ремиссией
M. Tallman и соавт. [73]	5	24	2 (40)	3 (60)
M.A. Hoffman и соавт. [65]	6	29	3 (50)	3 (50)
F. Lauria и соавт. [74]	10	23	6 (60)	3 (30)

Таблица 3. Динамика показателей костного мозга у больных ВКЛ при лечении веро-кладрибином

№ больного	До лечения			После лечения		
	миелограмма лимфоциты, %	ВК, %	лимфоидная инфильтрация трепаната	миелограмма(через 1 мес) лимфоциты, %	ВК, %	лимфоидная инфильтрация трепаната
1	8	0	+	11,4	0,8	
2	21,8	6	+	40,5	2	—
3	1,2	77,2	—	16,4	2,4	
4	18,4	6,2	+	14,4	1,8	
5	46,4	3	—	6,2	1	
6	14	64	+	4	0	
7	19,8	1,6	—	9,4	0	
8	45	12	+	20,2	2,2	

Частота рецидивов при ВКЛ после лечения кладрибином или пентостатином находится в пределах 20—30% в течение 5 лет и достигает 48% в течение 10 лет [58, 60, 71, 72]. Во многих исследованиях было показано, что если рецидив встречается при классическом ВКЛ, оправдано повторное лечение аналогом пуринового нуклеозида — таким же, как и при первичном лечении, или альтернативным препаратом этой же группы [63, 72].

Повторное лечение кладрибином при рецидиве ВКЛ после успешного первого курса приводит к полной ремиссии примерно у 40—60% пациентов (табл. 2).

Хотя аналоги пуриновых нуклеозидов имеют сходную химическую структуру и близкие механизмы действия, перекрестной резистентности к ним не отмечается.

В исследовании L. Piro и соавт. [63] из 144 больных ВКЛ, лечение которых проводили пентостатином, 5 пациентов оказались резистентны к препарату. Повторное лечение этих больных кладрибином привело к 100% полному ответу и 80% полной ремиссии.

По данным С. Dearden и соавт. [30], из 210 больных ВКЛ, часть которых ранее получала лечение пентостатином, а другая — кладрибином, у 21 больного были выявлены рецидивы или резистентность к препарату. Повторное лечение этих пациентов альтернативным аналогом пуринового нуклеозида привело к длительным ремиссиям.

Лечение пентостатином и кладрибином большинство больных переносят хорошо. Однако есть данные, свидетельствующие о возможности развития побочных эффектов этих препаратов.

Основным побочным эффектом пентостатина и кладрибина является угнетение кроветворения. Немаловажное значение имеет и вызываемая этими препаратами иммуносупрессия. И миелотоксичность, и иммуносупрессия вносят значительный вклад в развитие инфек-

ционных осложнений на фоне терапии аналогами пуриновых нуклеозидов.

Есть данные, что частота инфекционных осложнений уменьшается или они отсутствуют, если перед лечением кладрибином или пентостатином больные получали терапию препаратами α -интерферона в течение 3—4 мес [75—77].

W. Fureder и соавт. [78] провели исследование, включившее 14 больных ВКЛ, 5 из которых ранее не получали лечения, 7 лечились препаратами α -интерферона, 1 получал α -интерферон и ему была проведена спленэктомия, а еще одному больному после лечения α -интерфероном и спленэктомии был назначен пентостатин в связи с рецидивом.

Всем больным был проведен один курс лечения кладрибином. Полная ремиссия была достигнута у 6 больных, хороший частичный ответ — у 3, частичная ремиссия — у 3. Двое больных не дали ответа на лечение. Один из них умер от септицемии в гематологической аплазии. Рецидив заболевания выявили у двух пациентов. Побочные эффекты, такие как лихорадка и/или нейтропения, отметили у 8 больных.

В одной из публикаций E. Estey и соавт. [61] сообщили результаты лечения 46 больных, 78% которых достигли полной ремиссии, а 11% — частичной в результате лечения кладрибином. Эпизоды фебрильной лихорадки отмечены у 40% больных, из которых у двоих была диагностирована пневмония, у одного катетерассоциированный флебит и у одного — кандидозный сепсис, закончившийся фатально.

В другое исследование, проведенное G. Juliusson и J. Liliemark [64] (см. табл. 1), были включены 16 больных. Трое из этих больных получали предшествующую терапию. При лечении кладрибином полная ремиссия

Таблица 4. Динамика показателей крови и размеров селезенки у больных ВКЛ при лечении веро-кладрибином

№ больного	До лечения					После лечения (через 2 нед)				
	гемоглобин, г/л	тромбоциты, $\times 10^{12}/л$	лейкоциты, $\times 10^9/л$	лимфоциты, %	селезенка, см	гемоглобин, г/л	тромбоциты, $\times 10^{12}/л$	лейкоциты, $\times 10^9/л$	лимфоциты, %	селезенка, см (через 1 мес)
1	152	161	3,5	29	15,4 $\times$ 5,7	152	185	1,6	33	13,5 $\times$ 6,0
2	150	130	3,18	38	11,5 $\times$ 6,5 $\times$ 13,5	129	157	0,63	64	6,1 $\times$ 14,9
3	137	79	66,8	27	19,4 $\times$ 12,0	148	95	5,7	22	14,5 $\times$ 8,0
4	141	90	6,14	37	16,0 $\times$ 7,8	143	207	3,6	18	13,5 $\times$ 7,5 $\times$ 6,2
5	158	168	4,3	67	Норма	152	155	1,9	40	Норма
6	125	103	4,71	59	Норма	103	383	1,08	36	Норма
7	131	144	2,8	46	14,5 $\times$ 7,5	130	132	2,0	17	13,0 $\times$ 4,0
8	128	121	1,69	34	5,7 $\times$ 13,9	142	138	2,71	20,2	6 $\times$ 13,4

была достигнута у 12 (75%) больных, частичная ремиссия не отмечалась, у 5 (25%) больных развились инфекции. Двое больных с прогрессированием ВКЛ умерли от инвазивного микоза, а трое других вылечились от цитомегаловирусной и кандидозной инфекции. Один из этих пациентов перед терапией кладрибином получил первичное лечение пентостатином, который мог способствовать углублению иммуносупрессии.

Имеются исследования, в которых при использовании кладрибина не выявлено инфекционных осложнений, которые могли бы угрожать жизни больных. По данным М. Hoffman и соавт. [65], из 49 больных ВКЛ у 37 (76%) была достигнута полная ремиссия. Ни у одного больного не было выявлено инфекции. Зарегистрирован единственный случай опоясывающего лишая через 16 мес после окончания лечения кладрибином.

В России пентостатин и кладрибин пока не зарегистрированы.

В отделении химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2005 по 2006 г. было проведено исследование с целью изучения эффективности, переносимости, безопасности, выявления побочных эффектов отечественного препарата веро-кладрибина у больных ВКЛ.

Препарат веро-кладрибин (ООО «ЛЭНС-ФАРМ») является аналогом кладрибина. Субстанция «Веро-кладрибин» производства Zynan Commerce and Industrial Co., Ltd. (Китай).

На начальном этапе клинического применения при хроническом лимфолейкозе и ВКЛ препарат проявил высокую противоопухолевую активность и способность вызывать стойкие длительные ремиссии как у первичных больных, так и у резистентных к предшествующей терапии.

Более чем 20-летний опыт применения кладрибина за рубежом подтверждает его высокую эффективность при ВКЛ, хроническом лимфолейкозе и ряде неходжкинских лимфом. В этой связи клиническое изучение эффективности, переносимости, побочных эффектов и осложнений лечения веро-кладрибином представляется целесообразным.

Задачи исследования:

- оценить клиническую эффективность терапии веро-кладрибином больных ВКЛ;

- выявить и изучить характер, частоту, выраженность побочных эффектов и осложнений при лечении веро-кладрибином.

Материалы и методы

В период с июля 2005 г. по октябрь 2006 г. лечение препаратом получили 8 больных. У 7 больных был диагностирован классический ВКЛ, у одного — вариантный ВКЛ. Диагноз был установлен на основании данных морфологического, иммунологического и цитохимического исследований костного мозга.

Всем больным (кроме одного, который не получал предшествующего лечения) до начала применения веро-кладрибина была проведена терапия препаратами α -интерферона, на фоне лечения которыми сохранились признаки заболевания. У четырех больных на момент начала лечения веро-кладрибином наблюдалось увеличение селезенки, у одного — селезенки и печени, у одного — увеличение селезенки, печени и забрюшинных лимфоузлов, у одного — селезенки и периферических лимфоузлов, у одного — только периферических лимфоузлов.

Все больные получили один курс терапии веро-кладрибином. Веро-кладрибин вводили ежедневно внутривенно в 400 мл 0,9% раствора NaCl (2-часовая инфузия) в дозе 0,1 мг на 1 кг в течение 7 дней.

Результаты

Эффективность. У всех больных достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (табл. 3). У больного с вариантным ВКЛ в настоящее время (1 год после проведенного лечения) появились признаки рецидива заболевания: небольшое увеличение селезенки, в крови — лейкоцитоз ($10 \times 10^9/л$), тромбоцитопения, количество ВК 18% в общем анализе крови и 4,4% в костном мозге. Проводится обследование этого больного для установления возможного рецидива заболевания. Все больные продолжают находиться под наблюдением.

Побочные эффекты. У 7 больных побочных реакций на введение препарата отмечено не было. У одного больного в первые 2 дня лечения отмечался зуд в области лица и верхней половины туловища. Зуд появился сразу после окончания инфузии препарата и прекратился самостоятельно. Следует отметить, что у этого больного сопутствующим заболеванием является инфекционно-аллергическая форма бронхиальной астмы в стадии ремиссии.

У 6 больных после окончания лечения веро-кладрибином при наблюдении в течение 1 мес выраженного угнетения кроветворения отмечено не было (табл. 4). У 1

Таблица 5. Наименьшие значения показателей крови больных после курса лечения веро-кладрибином (наблюдение в течение 1-го месяца после окончания курса терапии)

№ больного	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %
1	144	146	1,6	58	19
2	116	105	0,6	—	—
3	133	85	3,84	53	16
4	140	128	2,7	39	14
5	152	133	1,9	48	22
6	103	116	0,73	—	8
7	125	132	1,8	71	14
8	128	117	1,69	52	20,2

больного через 1 мес от окончания лечения была отмечена тромбоцитопения I степени (тромбоциты $85 \times 10^{12}/л$).

У 2 из 8 больных на 3-й день после окончания лечения и в течение 5 дней наблюдалась лейкопения III—IV степени — количество нейтрофилов в пределах $0,5\text{—}1 \times 10^9/л$. Через 3 мес после окончания лечения веро-кладрибином у одного из этих больных возникла глубокая анемия (гемоглобин 40 г/л), в связи с чем пациенту по месту жительства проводились трансфузии эритроцитарной массы.

У 2 больных отмечалось повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 50 ед/л у 1 больного и в 3 раза — у другого (норма АЛТ до 40 ед/л) после окончания лечения. У одного из этих больных изменения печеночных ферментов были обратимы в течение 1 мес. У второго больного повышение уровня АЛТ в 2 раза отмечалось до начала терапии веро-кладрибином и сохраняется в настоящее время (12 мес от окончания лечения).

Осложнения. В течение курса терапии веро-кладрибином и последующего наблюдения (1—12 мес) серьезных токсических эффектов не выявлено (табл. 5).

Гематологическая токсичность. Ни у одного больного не отмечалось фебрильной нейтропении. Инфекцион-

ных осложнений лечения зафиксировано не было. Следует, однако, отметить, что больные, у которых лечение осложнилось развитием лейкопении, получали с профилактической целью антибактериальную терапию.

Заключение

Веро-кладрибин является высокоэффективным препаратом, позволяющим в результате одного курса лечения получить полные ремиссии у большинства больных ВКЛ (в нашем наблюдении у 100%). Препарат хорошо переносится. Зафиксировано только по одному случаю глубокой анемии и тромбоцитопении. Вызываемая препаратом лейкопения не продолжалась более 7—10 дней. В нашем исследовании она не сопровождалась развитием инфекционных осложнений. Ремиссии, полученные в результате лечения, сохраняются от 1 до 12 мес у 7 больных. Один больной в настоящее время проходит обследование в связи с подозрением на рецидив заболевания через 12 мес после окончания лечения веро-кладрибином.

Очевидно, что это предварительные данные. Окончательное суждение об эффективности и безопасности применения веро-кладрибина у больных ВКЛ можно будет сделать после использования препарата у 40—50 больных.

Л и т е р а т у р а

- O'Brien S., Keating M.J. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2133—43.
- Bouroncle B.A., Wiseman B.K., Doan C.A. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 1958;13:609—30.
- Schrek R., Donnelly W.J. "Hairy" cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and "flagellated" cells of normal lymph nodes. Blood 1966;27:199—211.
- Polliack A. Hairy cell leukemia: biology, clinical diagnosis, unusual manifestations and associated disorders. Rev Clin Exp Hematol 2002;6:366—88; discussion 449—50.
- Golomb H.M. Hairy cell leukemia: an unusual lymphoproliferative disease: a study of 24 patients. Cancer 1978;42:946—56.
- Golomb H.M., Catovsky D., Golde D.W. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. Ann Intern Med 1978;89(5 Pt 1):677—83.
- Jansen J., Hermans J. Clinical staging system for hairy-cell leukemia. Blood 1982;60(3):571—7.
- Bouroncle B.A. The history of hairy cell leukemia: characteristics of long-term survivors. Semin Oncol 1984;11(4 Suppl 2):479—85.
- Katayama I., Yang I.P. Reassessment of a cytochemical test for differential diagnosis of leukemic reticuloendotheliosis. Am J Clin Pathol 1977;68(2):268—72.
- Yam L.T., Janskila A.J., Li C.Y., Lam W.K. Cytochemistry of tartrate-resistant acid phosphatase: 15 years' experience. Leukemia 1987;1(4):285—8.
- Falini B., Pulford K., Erber W.N. et al. Use of a panel of monoclonal antibodies for the diagnosis of hairy cell leukaemia. An immunocytochemical study of 36 cases. Histopathology 1986;10(7):671—87.
- Hsu S.M., Yang K., Jaffe E.S. Hairy cell leukemia: a B cell neoplasm with a unique antigenic phenotype. Am J Clin Pathol 1983;80(4):421—8.
- Burns G.F., Cawley J.C., Worman C.P. et al. Multiple heavy chain isotypes on the surface of the cells of hairy cell leukemia. Blood 1978;52(6):1132—47.
- Renshaw B.R., Fanslow W.C., Armitage R.J. et al. Humoral immune responses in CD40 ligand-deficient mice. J Exp Med 1994;180(5):1889—900.
- Saxon A., Stevens R.H., Golde T.W. T-lymphocyte variant of hairy-cell leukemia. Ann Intern Med 1978;88(3):323—36.
- Feuer G., Green P.L. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) and HTLV-II. Oncogene 2005;24:5996—6004.
- Rosenblatt J.D., Golde D.W., Wachsman W. et al. A second isolate of HTLV-II associated with atypical hairy-cell leukemia. N Engl J Med 1986;315(6):372—7.
- Forconi F., Sahota S.S., Raspadori D. et al. Hairy cell leukemia: at the crossroad of somatic mutation and isotype switch. Blood 2004;104:3312—7.
- Konig E.A., Kusser W.C., Day C. et al. p53 mutations in hairy cell leukemia. Leukemia 2000;14:706—11.
- Zuzel M., Cawley J.C. The biology of hairy cell. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:1—13.
- Vallianatou K., Brito-Babapulle V., Matutes E. et al. p53 gene deletion and trisomy 12 in hairy cell leukemia and its variant. Leuk Res 1999;23:1041—5.
- Saven A., Piro L.D. In: Hematology. Basic Principles and Practice. N.Y., Edinburg-London-Tokyo; 1996. p. 1322—31.

23. Seshadri R.S., Brown E.J., Zipursky A. Leukemic reticuloendotheliosis. A failure of monocyte production. *N Engl J Med* 1976;295(4):181—4.
24. Yam L.T., Chandhry A.A., Jancik A.J. Impaired marrow granulocyte reserve and leukocyte mobilization in leukemic reticuloendotheliosis. *Ann Intern Med* 1977;87(4):444—6.
25. Paoletti M., Bitter M.A., Vardiman J.W. Hairy-cell leukemia. Morphologic, cytochemical and immunologic features. *Clin Lab Med* 1988;8:179—95.
26. Flandrin G., Sigaux F., Castaigne S. et al. [Hairy cell leukemia: study of the development of 211 cases]. *Presse Med* 1984;13:2795—9.
27. Alexandrakis M.G., Passam F.H., Kyriakou D.S. et al. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 2004;125:1546—55.
28. Bouroncle B.A., Grever M.R., Kraut E.H. Treatment of hairy cell leukemia: the Ohio State University experience with deoxycoformycin. *Leukemia* 1987;1:350—4.
29. Copeland A.R., Bueso-Ramos C., Liu F.J. et al. Molecular study of hairy cell leukemia variant with biclonal paraproteinemia. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:150—4.
30. Dearden C.E., Matutes E., Hilditch B.L. et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with pentostatin or cladribine. *Br J Haematol* 1999;106:515—9.
31. Hakimian D., Tallman M.S., Hogan D.K. et al. Prospective evaluation of internal adenopathy in a cohort of 43 patients with hairy cell leukemia. *Clin Oncol* 1994;12:268—72.
32. Mercieca J., Puga M., Matutes E. et al. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994;14(Suppl 1):79—83.
33. Rose C., Auxenfans E., Noel M.P. et al. [Tuberculosis, mycobacterium infection and hairy cell leukemia]. *Presse Med* 1997;26:110—4.
34. Wolfe D.W., Scopelliti J.A., Boselli B.D. Leukemic meningitis in a patient with hairy cell leukemia. A case report. *Cancer* 1984;54:1085—7.
35. Clore L.S. Jr., Stafford C.T. Chronic urticaria as a presenting sign of hairy cell leukemia. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:51—5.
36. Mainwaring C.J., Walewska R., Snowden J. et al. Fatal cold anti-i autoimmune haemolytic anaemia complicating hairy cell leukemia. *Br J Haematol* 2000;109:641—3.
37. Richard C., Sedano M.C., Mazorra F. et al. Hairy-cell leukemia associated with auto-immune disorders in the form of a 'lupus-type' anticoagulant and a positive direct Coombs' test. *Acta Haematol* 1986;75:181—2.
38. Rios R., Gascon F., Sole F. et al. [Analysis of response to interferon alpha-2b and the significance of antinuclear antibodies in hairy cell leukemia]. *Med Clin (Barc)* 1996;106:583—5.
39. Shpilberg O., Ehrenfeld M., Berkovitz M. et al. Hairy cell leukemia with an autoimmune syndrome, paraproteinemia and cryoglobulinemia. *South Med J* 1989;82:1552—4.
40. Vernhes J.P., Schaefferbeke T., Fach J. et al. Chronic immunity-driven poly-arthritis in hairy cell leukemia. Report of a case and review of the literature. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:578—81.
41. Westbrock C.A., Golde D.W. Autoimmune disease in hairy-cell leukemia: clinical syndromes and treatment. *Br J Haematol* 1985;61:349—56.
42. Bernstein L., Newton P., Ross R.K. Epidemiology of hairy cell leukemia in Los Angeles County. *Cancer Res* 1990;50(12):3605—9.
43. Frassoldati A., Lamparelli T., Federico M. et al. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 725 cases of the Italian Cooperative Group (ICGHCL). Italian Cooperative Group for Hairy Cell Leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994;13(3—4): 307—16.
44. Burke J.S., Byrne G.E., Rappaport H. Hairy cell leukemia (leukemic reticuloendotheliosis). I. A clinical pathologic study of 21 patients. *Cancer* 1974;33(5):1339—42.
45. Catovsky D., Pettit J.E., Galton D.A. et al. Leukaemic reticuloendotheliosis ('Hairy' cell leukaemia): a distinct clinico-pathological entity. *Br J Haematol* 1974;26(1):9—27.
46. Flandrin G., Sigaux F., Sebahoun G., Bouffette P. Hairy cell leukemia: clinical presentation and follow-up of 211 patients. *Semin Oncol* 1984;11 (4 Suppl 2):458—71.
47. Quesada J.R., Reuben J., Manning J.T. et al. Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 1984;310(1):15—8.
48. Flandrin G., Sigaux F., Castaigne S., Billard C. et al. Treatment of hairy cell leukemia with recombinant α -interferon: quantitative study of bone marrow changes during the first months of treatment. *Blood* 1986;67:817—20.
49. Capnist G., Federico M., Chisesi T. et al. Long term results of interferon treatment in hairy cell leukemia. Italian Cooperative Group of Hairy Cell Leukemia (ICGHCL). *Leuk Lymphoma* 1994;14:457—64.
50. Robak T. Current treatment options in hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. *Cancer Treat Rev* 2006;32(5):365—76.
51. Carson D.A., Wasson D.B., Kaye J. et al. Deoxycytidine kinase-mediated toxicity of deoxyadenosine analogs toward malignant human lymphoblasts in vitro and toward murine L1210 leukemia in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77(11):6865—9.
52. Saven A., Piro L.D. Treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 1992;79(5):1111—20.
53. Kearns C.M., Blakley R.L., Santana V.M., Crom W.R. Pharmacokinetics of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in children with acute leukemia. *Cancer Res* 1994;54(5):1235—9.
54. Tallman M.S., Hakimian D. Purine nucleoside analogs: emerging roles in indolent lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995;86:2463—74.
55. Kraut E.H., Bouroncle B.A., Greer M.R. Pentostatin in the treatment of advanced hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 1989;7(2):168—72.
56. Piro L.D., Carrera C.J., Carson D.A., Blutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med* 1990;332(16):1117—21.
57. Robak T., Blasinska-Morawiec M., Krykowski E. et al. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996;22(1—2):107—11.
58. Else M., Ruchlemer R., Osuji N. et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. *Cancer* 2005;104:2442—8.
59. Jehn U., Bartl R., Dietzfelbinder H. et al. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia* 2004;18(19):1476—81.
60. Chadha P., Rademaker A.W., Mendiratta P. et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood* 2005;106:241—46.
61. Estey E.H., Kurzrock R., Kantarjian H.M. et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA). *Blood* 1992;79:882—7.
62. Tallman M.S., Hakimian D., Variakojis D. et al. A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1992;80(9):2203—9.
63. Piro L.D., Ellison D.J., Saven A. The Scripps Clinic experience with 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994;14(Suppl 1):121—5.
64. Juliusson G., Lillemark J. Rapid recovery from cytopenia in hairy cell leukemia after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): Relationship to opportunistic infections. *Blood* 1992;79:888—94.
65. Hoffman M.A., Janson D., Rose E., Raj K.R. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine: Response, toxicity, and long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1997;15:1138—42.
66. Carson D.A., Carrera C.J., Wasson D.B. et al. Programmed cell death and adenine deoxynucleotide metabolism in human lymphocytes. *Adv Enzyme Regul* 1988;27:395—404.
67. Carson D.A., Leoni L.M. Hairy-cell leukemia as a model for drug development. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:83—9.
68. Blasinska-Morawiec M., Robak T., Krykowski E. et al. Hairy cell leukemia-variant treated with 2-chlorodeoxyadenosine- a report of three cases. *Leuk Lymphoma* 1997;25:381—85.
69. Mercieca J., Matutes E., Emmett E. et al. 2-Chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia: differences in response in patients with and without abdominal lymphadenopathy. *Br J Haematol* 1996;93:409—11.
70. Robak T., Blasinska-Morawiec M., Blonski J. et al. 2-Chlorodeoxyadenosine (cladribine) in the treatment of hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant: 7-year experience in Poland. *Eur J Haematol* 1999;62:49—56.
71. Tallman M.S., Zakarija A. Hairy cell leukemia: survival and relapse. Long-term follow-up of purine analog-based therapy and approach for relapsed disease. *Transfus Apher Sci* 2005;32:99—103.
72. Zinzani P.L., Tani M., Marchi E. et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica* 2004;89(3):309—13.
73. Tallman M.S., Hakimian D., Zanzig C. et al. Relapse of hairy cell leukemia (HCL) after 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) therapy: Long-term follow-up of 99 patients (abstr). *Blood* 1996;88:1954—59.
74. Lauria F., Rondelli D., Zinzani P.L. et al. Long-lasting complete remission in patients treated with 2-CdA: A 5-year survey. *Leukemia* 1997;11(5):629—32.
75. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В., Моисеева Т.Н. и др. В кн.: 5-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М.; 1998. с. 471.
76. Dearden C., Catovsky D. Deoxyformycin in the treatment of mature B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma* 1990;1:179—85.
77. Legrand O., Vekhoff A., Marie J.P. et al. Treatment of hairy cell leukaemia (HCL) with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): identification of parameters predictive of adverse effects. *Br J Haematol* 1997;99(1):165—7.
78. Fureder W., Weltermann A. et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Wien Klin Wochenschr* 1999;23:111(24):1027—30.

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА С АУТОИММУННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ АНТИТЕЛАМИ ПРОТИВ АНТИГЕНА CD52 (КЭМПАС)

Т.Е. Бялик, О.Л. Тимофеева, М.А. Волкова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Резюме. Кэмпас — это гуманизированные антитела против антигена CD52. Эффективность лечения кэмпасом больных хроническим лимфолейкозом, рефрактерных к флударабину, составляет 35%. В качестве первой линии кэмпас эффективен более чем в 80% случаев. Особого внимания заслуживает эффективность применения кэмпаса при различных аутоиммунных цитопениях. Мы представляем 2 случая хронического лимфолейкоза с наличием аутоиммунной тромбоцитопении. Оба больных получили 36 введений кэмпаса, глубоких лейкопении и анемии не было, серьезных инфекций тоже. После завершения лечения у больных наблюдались стойкое восстановление уровня тромбоцитов, исчезновение антитромбоцитарных антител, ликвидация лимфоидной инфильтрации костного мозга.

Ключевые слова: CD52, кэмпас, хронический лимфолейкоз, аутоиммунная тромбоцитопения

TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA AND AUTOIMMUNE COMPLICATIONS WITH ANTIBODY TARGETED TO THE CD52 ANTIGEN (CAMPATH) - THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE

T.E. Byalik, O.L. Timofeeva, M.A. Volkova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Campath is a humanized monoclonal antibody targeted to the CD52 antigen. It shows efficacy with response rate of 35% in treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who were refractory to fludarabine. A first-line therapy with Campath demonstrates efficacy in more than 80% of CLL patients. Campath deserves a special emphasis due to effectiveness in different autoimmune cytopenias. We describe 2 cases of CLL and autoimmune thrombocytopenia, treated with Campath. Both patients received 36 infusions of Campath. There were no severe leucopenia or anemia as well as serious infections. Stable platelet count recovery, no evidence of antiplatelet antibodies and elimination of bone marrow lymphoid infiltration were achieved after the end of the treatment.

Keywords: CD52, Campath, chronic lymphocytic leukaemia, autoimmune thrombocytopenia

В последние годы изменились подходы к терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). С появлением в начале 1990-х годов пуриновых аналогов, флударабина и кладрибина целью терапии стало достижение стойких и длительных ремиссий. Однако вскоре выяснилось, что с помощью флударабина не удастся достигнуть длительного безрецидивного периода. Для улучшения результатов были использованы комбинации флударабина с митоксантроном и циклофосфаном. Общий эффект составил более 80% у ранее леченных больных, но количество полных ремиссий не превышало 35% [1].

С развитием генно-инженерных методов появился новый класс противоопухолевых средств — моноклональные антитела (МКА). Терапия МКА направлена непосредственно на специфические антигены, расположенные на поверхности опухолевой клетки. Внедрение в клиническую практику МКА против антигена CD20 значительно улучшило результаты лечения больных ХЛЛ. Эффективность комбинации с включением ритуксимаба, флударабина и циклофосфана составила более 70% у ранее леченных больных и 94% при применении в качестве 1-й линии терапии [2, 3].

Также достаточно высокая эффективность была показана при применении МКА против антигена CD52 — кэмпаса, алемтузумаба.

Кэмпас — это гуманизированные антитела против антигена CD52, в которых только маленький участок, не-

посредственно связывающийся с антигеном, является крысиным IgG2a, вся остальная часть молекулы — человеческий IgG1k. Антиген CD52 экспрессирован на мембране большинства зрелых нормальных и опухолевых Т- и В-лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов, но не обнаружен на мембране стволовых клеток, эритроцитов и тромбоцитов.

Молекулы антигена CD52 при ХЛЛ покрывают около 5% всей клеточной поверхности патологического лимфоцита, что составляет 500 000 молекул на клетку [4].

Механизм действия анти-CD52 основан на антителозависимой клеточной цитотоксичности; он реализуется при взаимодействии с Fc-рецептором эффекторных клеток, лизисе клеток с участием комплемента и прямой цитотоксичности антител, что обусловлено образованием антигенлипидного комплекса, нарушающего цитоскелет и вызывающего гибель клетки.

Антитела к антигену CD52 впервые разработаны в Англии лабораторией патологии в Кембридже в 1980 г. В 1991 г. начаты первые исследования кэмпаса, которые были посвящены разработке эффективной и безопасной дозы. Далее исследовалась эффективность. В исследовании приняло участие 22 центра — 11 европейских и 11 американских. В исследование, в основном, были включены больные, рефрактерные к лечению или имеющие рецидив после лечения флударабином. Результаты оказались очень обнадеживающими — общий эффект составил 33% [5].

Наиболее эффективным кэмпас оказался в отношении лейкоцитоза и инфильтрации костного мозга и в меньшей степени — в отношении лимфатических узлов. Так, в исследовании SAM211 показано, что у эффективно леченных больных полная резорбция лимфатических узлов была достигнута только в 27 % случаев. Это подтверждено и результатами других работ, где показано, что при небольших размерах лимфоузлов полный ответ наблюдался у 64% больных, а при конгломератах свыше 5,0 см полной резорбции не было ни у одного пациента. Это связано с большими размерами молекулы антител, что затрудняет проникновение их в лимфоузлы, и отсутствием в тканях лимфоузлов соответствующих эффекторных клеток [6].

Когда кэмпас был применен как 1-я линия терапии, он оказался еще более эффективен — общий эффект составил более 80%. В работе J. Lundup и соавт. [7] эффективность кэмпаса в качестве 1-й линии терапии составила 87%, из 38 больных у 7 (19%) были получены полные и у 26 (68%) — частичные ремиссии. Дальнейшие разработки показали, что при лечении кэмпасом достигаются молекулярные ремиссии, чего невозможно достичь при лечении другими препаратами, и препарат можно использовать как консолидирующее лечение. При применении кэмпаса в качестве консолидации после достижения частичного эффекта при лечении сочетанием флударабина и циклофосфана молекулярные ремиссии были констатированы более чем в 30% случаев [8]. М. Дуге и соавт. [9], применив кэмпас у 6 больных ХЛЛ для иррадикации минимальной остаточной болезни, констатировали молекулярные ремиссии у 5 пациентов.

Препарат оказался эффективным у ряда больных с неблагоприятным прогнозом — с делециями 17p и/или 11q. По данным разных авторов, у больных, имеющих 17p- и рефрактерных к лечению флударабином, общий эффект составил 40—42%, при делеции 11q — 27% [10, 11]. Особого внимания заслуживает эффективность применения кэмпаса при различных аутоиммунных цитопениях. В работе J. Marsh и E. Gordon-Smith [12] 21 пациент с различными аутоиммунными цитопениями, резистентный к стандартной иммуносупрессивной терапии, получил лечение кэмпасом, из них у 16 был достигнут эффект, который сохранялся от 4 до 61 мес.

Кэмпас можно вводить внутривенно и подкожно. Наиболее оптимальный режим лечения — 30 мг внутривенно в виде 2-часовой инфузии 3 раза в неделю в течение 12 нед, так как для полного исчезновения лейкоэмических клеток из костного мозга, как показали исследования, необходимо 12 нед. Побочные эффекты можно разделить на 3 группы: возникающие непосредственно в момент инфузии, гематологическая токсичность, инфекционные осложнения.

Наиболее частыми инфузионными осложнениями являются озноб и лихорадка, возникающие почти у 80% больных, причем у 20% эти реакции бывают тяжелыми. Тошнота, рвота, кожная сыпь отмечались у 40—50% больных, одышка и гипотензия — у 30—40%. Эти реакции связывают с высвобождением цитокинов из распадающихся лимфоидных клеток. Более выражены эти побочные реакции у пациентов с массивной лимфаденопатией или высоким лейкоцитозом. Для уменьшения инфузионных реакций необходимо постепенно наращивать дозу препарата: начинать с дозы 3 мг, далее при хорошей переносимости увеличивать до 10 мг и затем до лечебной — 30 мг, назначаемой 3 раза в неделю. У большинства пациентов полная эскалация дозы достигается за 3—7 дней.

Гематологическая токсичность проявляется развитием цитопений. Нейтропения развивается у 70% больных и наиболее выражена на 5—8-й неделе лечения, у 25% больных в этот период развивается нейтропения IV степени. Тромбоцитопения и анемия встречаются у половины больных и более выражены на 1—2-й и 3—4-й неделях. Наиболее серьезным осложнением лечения является частое развитие инфекций. Это связано со снижением иммунокомпетентности организма, что обусловлено длительным и глубоким снижением количества CD4+ лимфоцитов, которое возникает уже на 2-й неделе, достигает максимума к концу терапии и сохраняется около 18 мес после лечения [13]. Инфекции развиваются на протяжении или после лечения более чем у 50% больных, причем в половине случаев — тяжелые. Самыми опасными являются септицемия, пневмоцистная пневмония, системный аспергиллез, распространенный *herpes zoster*, реактивация цитомегаловирусной инфекции. Однако наличие предшествующих инфекций не является противопоказанием к назначению кэмпаса. При лечении кэмпасом частота инфекций в группе неэффективно леченных больных ниже, чем в отсутствие лечения. В работе J. Perkins и соавт. [14] показано, что у пациентов, рефрактерных к лечению флударабином и не получавших кэмпас, инфекционные осложнения возникали в 89% случаев, а при терапии кэмпасом — только в 28%.

Мы применяли кэмпас в 2 случаях ХЛЛ с неполным эффектом терапии алкилирующими препаратами и наличием аутоиммунной тромбоцитопении, рефрактерной к терапии стероидными гормонами и ритуксимабом.

Больная А., 51 года, наблюдается в РОНЦ РАМН с мая 2004 г. Диагноз ХЛЛ был установлен в мае 2004 г. при иммунофенотипическом исследовании лимфоцитов крови и костного мозга с широкой панелью МКА (CD3, CD4, CD5+CD9-, CD7, CD8, CD20, CD19+CD23-, CD19+CD23+, CD19+CD5-, CD19+CD5+, HLA-DR, CD38, CD23+CD19-). На момент обращения у больной была констатирована стадия В по классификации Binet. В процесс были вовлечены периферические, забрюшинные лимфоузлы, селезенка. В гемограмме 22 870 лейкоцитов, 76% лимфоцитов, 6% пролимфоцитов, инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами составила 40%. Экспрессия CD38 была на 30,2% лимфоцитов. При цитогенетическом исследовании в 40% клеток определялась трисомия 12p. При исследовании мутационного статуса генов варибельного региона определен префолликулярный (неблагоприятный) вариант В-ХЛЛ. С июня 2004 г. больная получала лечение лейкераном 10 мг 3 раза в неделю. В декабре 2005 г. увеличились периферические лимфоузлы. С декабря 2005 г. по апрель 2006 г. больная получила 3 курса флударабина перорально по 70 мг в течение 5 дней. На фоне лечения сохранялись увеличенные периферические лимфоузлы и появилась аутоиммунная тромбоцитопения (уровень антитромбоцитарных антител составил 250%). По поводу аутоиммунной тромбоцитопении больная получала преднизолон с кратковременным и недостаточным эффектом. В связи с резистентностью к алкилирующим агентам и флударабину и наличием аутоиммунной тромбоцитопении, не купируемой преднизолоном, была начата терапия кэмпасом. Перед началом терапии в гемограмме: лейкоциты $20 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 85%, гемоглобин 111 г/л, тромбоциты $94 \times 10^9/\text{л}$. Инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами составила 78%. Больная получала кэмпас 30 мг 3 раза в неделю с первоначальной эскалацией дозы (3 мг — 10 мг — 30 мг), перед каждым введением осуществ-

ляли премедикацию анальгином и дексаметазоном. Инфузионных реакций в виде повышения температуры, озноба и пр. отмечено не было. Больная получила 36 введений. На протяжении всего курса лечения больная получала с целью профилактики инфекции бисептол 480 мг 2 раза в день 3 раза в неделю, микосист 150 мг внутрь 3 раза в неделю, ацикловир 400 мг 3 раза в день ежедневно. Из инфекционных осложнений были ринит и гайморит бактериальной этиологии. При бактериологическом исследовании содержимого носовых ходов отмечался рост коагулозонегативного стафилококка. Лечение было прервано на 3 нед. Реактивации цитомегаловирусной инфекции не отмечалось.

Гематологическая токсичность: отмечалась лейкопения $1,1 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов было 63%. Из-за развития лейкопении лечение не прерывалось. Снижения уровня гемоглобина не отмечалось. После лечения достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия, нормализовался уровень тромбоцитов в периферической крови, отсутствуют антитромбоцитарные антитела. Абсолютное содержание В-клеток — 6 клеток/мкл костного мозга, что недостаточно для определения наличия молекулярной ремиссии.

Больной А., 50 лет, находится под наблюдением в РОНЦ РАМН с сентября 2004 г.

Диагноз ХЛЛ был установлен в сентябре 2004 г. при иммунофенотипическом исследовании лимфоцитов крови и костного мозга с широкой панелью МКА (CD3, CD4, CD5+CD9-, CD7, CD8, CD20, CD19+CD23-, CD19+CD23+, CD19+CD5-, CD19+CD5+, HLA-DR, CD38, CD23+CD19-). На момент обращения у больного была констатирована стадия В по классификации Binet. В процесс были вовлечены периферические, забрюшинные лимфоузлы, селезенка. В гемограмме $16,1 \times 10^9/\text{л}$ лейкоцитов, 69% лимфоцитов, 8% пролимфоцитов, инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами составила 82,4%. Экспрессия CD38 определялась на 27,7% лимфоцитов. При цитогенетическом исследовании не обнаружено хромосомных аномалий. При исследовании мутационного статуса генов варибельного региона определен постфолликулярный вариант В-ХЛЛ.

С октября 2004 г. по апрель 2005 г. больной получил 6 курсов флударабина перорально по 70 мг в течение 5 дней. Была достигнута частичная ремиссия. В ноябре 2005 г. отмечено прогрессирование ХЛЛ: увеличались периферические и забрюшинные лимфоузлы, селезенка, инфильтрация костного мозга, появилась тромбоцитопения. С ноября 2005 г. по май 2006 г. больной получил 6 курсов полихимиотерапии по схеме R-COP. После лечения отмечалось сокращение размеров периферических лимфоузлов и селезенки, но сохранялась аутоиммунная тромбоцитопения (уровень антитромбоцитарных антител составил 430%). Учитывая аутоиммунную тромбоцитопению, рефрактерную к лечению ритуксимабом и преднизолоном, в августе 2006 г. была начата терапия кэмпасом.

Перед началом терапии в гемограмме: лейкоциты $3,8 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 38%, гемоглобин 145 г/л, тромбоциты $86 \times 10^9/\text{л}$. Инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами составила 52%. Отмечалось увеличение периферических, забрюшинных лимфоузлов, селезенки. Больной получал кэмпас 30 мг 3 раза в неделю (36 введений) с первоначальной эскалацией дозы и премедикацией с включением стероидов. Инфузионных реакций, инфекционных осложнений, а также реактивации цитомегаловирусной инфекции не отмечено. Гематологическая токсичность выражалась в снижении уровня лейкоцитов до $0,7 \times 10^9/\text{л}$ клеток, что послужило основанием для кратковременной отмены лечения. На протяжении всего курса лечения не было отмены препарата более чем на 1 нед. После лечения достигнута костно-мозговая ремиссия, нормализовался уровень тромбоцитов в периферической крови, отсутствуют антитромбоцитарные антитела, но сохраняются незначительно увеличенные периферические лимфоузлы и селезенка. Абсолютное содержание В-клеток — 33 клетки/мкл костного мозга, что недостаточно для оценки молекулярной ремиссии.

Данные наблюдения показывают, что с помощью кэмпаса удается нормализовать картину крови, подавить инфильтрацию костного мозга лимфоидными элементами, ликвидировать аутоиммунные осложнения.

Л и т е р а т у р а

- O' Brien S. Clinical challenges in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 1998; 35 (3 Suppl 3):22—6.
- Keating M., O' Brien S., Albitar M. et al. Early results of a chemimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079—88.
- Keating M.J., Kantarjian H. Combination therapy in CLL. *Leukemia 2000 Towards the cure. Program and abstract book 2000* p. 28, abstr. S31.
- Rossmann E., Lundun J., Leukei R. et al. Variability in B-cell antigen expression: implications for the treatment of B-cell lymphomas and leukemias with monoclonal antibodies. *Hematol J* 2001;2:300—6.
- Keating M., Flinn I., Jaun V. et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554—61.
- Moreton P., Kennedy B., Lucas G. et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2971—9.
- Lundun J., Kimby E., Bjorholm M. et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002;100 (3):768—73.
- Wendhner C., Ritgen M., Schweighofer C. et al. Consolidation with alemtuzumab in patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission - experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia* 2004;18:1093—101.
- Dyer M., Kelsey S., Mackay H. et al. In vivo purging of residual disease in CLL with Campath-1H. *Br J Haematol* 1997;97:669—72.
- Losanski G., Heerema N., Flinn I. et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutation and deletions. *Blood* 2004;103:3278—81.
- Osugi N., Del Giudice I., Matutes E. et al. Alemtuzumab for chronic lymphocytic leukemia with and without p53 deletions. *Blood* 2004;104 (Suppl 1):688a; abstr. 2510.
- Marsh J., Gordon-Smith E. Campath-1H in the treatment of autoimmune cytopenias. *Cytotherapy* 2001;3 (3):189—95.
- Lundin J., Porwit McDonald A., Rossmann E. et al. Cellular immune reconstitution after subcutaneous alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody, Campath-1H) treatment as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Leukemia* 2004;18:484—90.
- Perkins J., Flynn J., Howard R. et al. Frequency and type of serious and small lymphocytic lymphoma: implication for clinical trials in this patient population. *Cancer* 2002;94:2033—9.

КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА КЭМПАС И ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КОЖИ ПРИ ГРИБОВИДНОМ МИКОЗЕ

В.А. Доронин¹, Ю.А. Криволапов², А.В. Нечеснюк¹, А.В. Пивник³

¹ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД; ²Областное патанатомическое бюро, Санкт-Петербург;

³Кафедра гематологии и интенсивной терапии РМАПО

В статье приведены обзор литературы и описание клинического случая успешного применения препарата кэмпас в комбинации с тотальным облучением кожи при грибковидном микозе.

Ключевые слова: Т-клеточная лимфома, грибковидный микоз, лечение, кэмпас, лучевая терапия

COMBINED USE OF CAMPATH AND TOTAL SKIN ELECTRON BEAM IRRADIATION IN MYCOSIS FUNGOIDES

Doronin V.A.¹, Krivolapov Y.A.², Nechesnyuk A.V.¹, Pivnik A.V.³

¹Central Railway Clinical Hospital №2 named N.A.Semashko; ²Regional bureau of pathology Saint-Peterburg;

³Department of hematology and intensive care Russian Medical Postgraduate Academy

This article demonstrates case report and review of literature of successful use Campath in combination with total skin electron beam irradiation in mycosis fungoides.

Keywords: T-cell lymphoma, mycosis fungoides, treatment, Campath, radiotherapy

Грибовидный микоз (ГМ) — первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, отличительной чертой которой является пролиферация Т-лимфоцитов малых и средних размеров с церебриформными ядрами. Термин «грибовидный микоз» в настоящее время принято использовать только для классического варианта Алибера — Базена, характеризующегося поэтапной эволюцией пятен, бляшек и узлов, или для вариантов со схожим клиническим течением.

Наиболее полно клиническая, гистологическая, иммунологическая, молекулярно-биологическая и генетическая информация, касающаяся вариантов и подтипов ГМ, отражена в новой классификации ВОЗ-EORTC кожных лимфом [1].

ГМ — наиболее часто встречающаяся Т-клеточная опухоль кожи, составляющая 1% всех неходжкинских лимфом и половину Т-клеточных кожных лимфом. Средний возраст к моменту диагностики — 57 лет, соотношение мужчин и женщин 2:1 [2]. ГМ, особенно на ранних стадиях, может имитировать различные доброкачественные кожные процессы, такие как хроническая экзема, аллергический контактный дерматит или псориаз. Для начальных кожных проявлений характерна локализация на ягодицах и других защищенных от солнца областях. Заболевание обычно протекает благоприятно, медленно прогрессируя в течение нескольких лет или даже десятилетий. Кожные морфологические элементы постепенно эволюциони-

Таблица 1. TNMB-классификация ГМ

Критерий	Описание
Т (кожа)	
T1	Пятна/бляшки, покрывающие менее 10% кожного покрова
T2	Пятна/бляшки, покрывающие более 10% кожного покрова
T3	Кожные опухоли
T4	Генерализованная эритродермия
N (лимфоузлы)	
N0	Отсутствие клинических и гистологических признаков поражения лимфоузлов
N1	Клинические признаки поражения лимфоузлов
N2	Отсутствие клинических признаков поражения лимфоузлов, но при биопсии выявлено опухолевое поражение
N3	Наличие клинических и гистологических признаков поражения лимфоузлов
M (висцеральные проявления)	
M0	Отсутствие висцеральных поражений
M1	Гистологически документированные висцеральные поражения
В (изменения в периферической крови)	
B0	Циркулирующие атипичные клетки в крови менее 5%
B1	Циркулирующие атипичные клетки в крови более 5%

руют от пятен/бляшек до опухолевых узлов с признаками ulcerации. На поздних стадиях заболевания в патологический процесс могут вовлекаться лимфатические узлы и внутренние органы.

Гистологическая картина на ранних стадиях ГМ неспецифична и может быть схожа с таковой при доброкачественном воспалительном дерматозе: периваскулярные инфильтраты в сочетании с псориазiformной гиперплазией эпидермиса. В половине случаев может наблюдаться картина, характерная для гистологической модели поражения зоны дермоэпидермального соединения [3]. Было предложено несколько цитологических и гистологических признаков, свидетельствующих в пользу ГМ: размеры лимфоцитов в эпидермисе больше, чем в дерме; наличие в эпидермисе лимфоцитов со светлым перинуклеарным ободком (haloed lymphocytes); расположение атипичных церебриформных клеток «цепочкой» в базальном слое эпидермиса; скопление лимфоцитов в эпидермисе при отсутствии спонгиоза [4]. Для бляшечной стадии характерен плотный полосовидный инфильтрат в верхней части дермы, содержащий высокий процент церебриформных лимфоцитов с выраженным эпидермотропизмом. Внутриэпидермальные скопления атипичных лимфоцитов (микроабсцессы Потрие) являются характерной чертой этой стадии, но встречаются лишь в 10% случаев [5]. С прогрессированием в опухолевую стадию эпидермотропизм исчезает, инфильтрат, состоящий из церебриформных лимфоцитов малых, средних и крупных размеров, становится диффузным и может проникать в подкожную жировую клетчатку.

Опухолевые клетки при ГМ имеют фенотип зрелых Т-лимфоцитов памяти (CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-). Редко может наблюдаться фенотип CD4-, CD8+. Клиническое течение и прогноз в таких случаях не отличаются от таковых при классическом варианте, и, следовательно, их не следует рассматривать отдельно. Демонстрацией aberrантного фенотипа при ГМ является утрата пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD5, CD7, что во многих случаях является важным дополнением к диагнозу [6].

Опухолевые лимфоциты при ГМ обнаруживают клональную перестройку генов, кодирующих β - и/или γ -цепь Т-клеточного рецептора, специфические хромосомные транслокации в настоящее время не выявлены [7, 8].

Прогноз при ГМ напрямую зависит от стадии заболевания, характера и распространенности кожного процесса, а также наличия внекожных поражений.

В 1978 г. Национальным институтом рака США была предложена классификация TNMB (tumor, node, metastasis, blood) кожных Т-клеточных лимфом, которая применима для стадирования ГМ (табл. 1, 2) [9]. 5-летняя выживаемость при ГМ-синдроме Сезари (СС) составляет [2]: при стадии IA — 96%, IB/IIA — 73, IIB/III — 44, IV — 27.

Терапия ГМ/СС также зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях, при локальных изменениях кожи эффективна PUVA-терапия, которая позволяет получить полную ремиссию в подавляющем большинстве случаев [10–12]. При I и II стадиях PUVA может быть использована в комбинации с интерфероном- α [13–15]. Применение агрессивных методов лечения (химио- и лучевая терапия) на ранних стадиях не меняет прогноз и, следовательно, неоправданно [16]. При распространенном поражении локальная лучевая терапия, тотальное

Таблица 2. Стадии ГМ

Стадия	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1–2	1	0
IIB	3	0–1	0
IIIA	4	0	0
IIIB	4	1	0
IVA	1–4	2–3	0
IVB	1–4	0–3	1



Рис. 1. Множественные пятна, бляшки и опухолевые образования с элементами изъязвления на коже (до начала лечения)

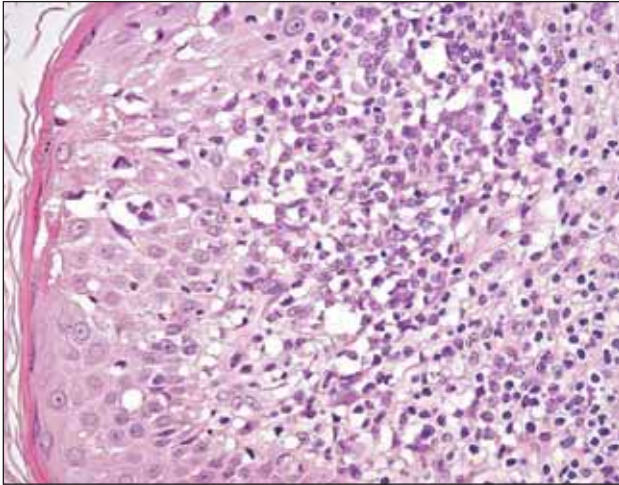


Рис. 2. Разрушение зоны эпидермально-дермального стыка. Распространение инфильтрата в эпидермис с образованием абсцессов Потрие

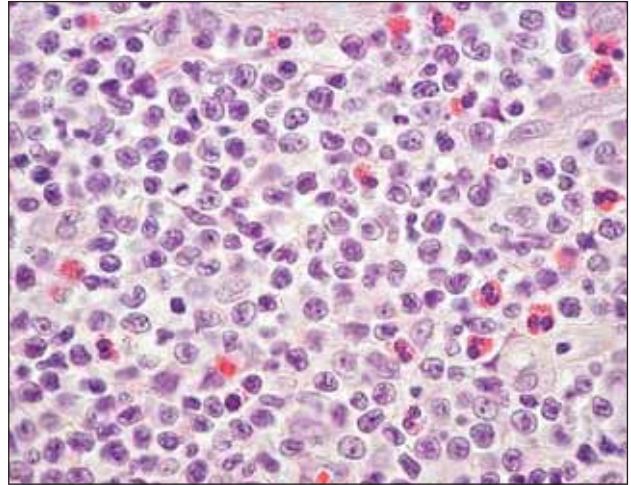


Рис. 3. Полиморфные клетки средних и крупных размеров, среди которых отчетливо различимы атипичные клетки с церебриформными ядрами

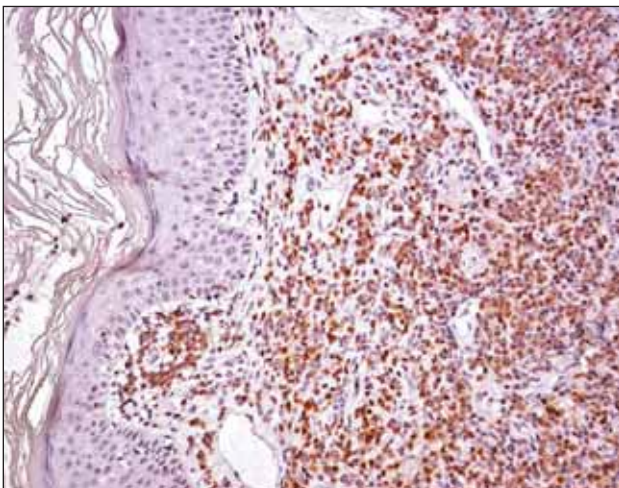


Рис. 4. Экспрессия пан-Т-клеточного антигена CD3



Рис. 5. Цитомегаловирусный стоматит

облучение кожи (ТОК), экстракорпоральный фотоферез позволяют контролировать прогрессирование болезни, но их доступность ограничена [17–20]. Когда заболевание становится резистентным к указанным методам лечения, используется комбинированная химиотерапия, однако вне зависимости от ее варианта продолжительность эффекта обычно не превышает одного года [21–25]. За последнее время в лечении ГМ/СС все большее распространение получает применение биологических препаратов, механизм действия которых основан на специфическом связывании с различными антигенами на мембране опухолевых клеток. К ним относятся интегрированный протеин (denileukin difitox — Ontak), анти-CD52 моноклональное антитело (алемтузумаб — Campath-1H; кэмпас). Ontak является конъюгатом токсина дифтерии с интерлейкином-2, который после связывания с рецептором к интерлейкину-2 (CD25) подвергается эндоцитозу с последующим высвобождением внутри клетки дифтерийного токсина. Результатом этого процесса являются нарушение синтеза белка и в конечном итоге апоптоз Т-лимфоцитов [26]. Кэмпас представляет собой гуманизированное IgG1 моноклональное антитело, специфически связывающееся с CD52-анти-

геном. Эффекторный механизм кэмпаса изучен не до конца и включает в себя антителозависимую клеточную цитотоксичность [27, 28], комплементобусловленный клеточный лизис [29, 30] и апоптоз [31]. Опухолевые Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности большое количество молекул CD52 (около 500 000 молекул на лимфоцит), и интенсивность экспрессии CD52 напрямую коррелирует с клиническим эффектом [32, 33]. Основанием для использования кэмпаса при ГМ является его успешное применение при других Т-клеточных опухолях, например, при Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе, когда даже у пациентов, резистентных к пентостатину, в половине случаев удается добиться полной ремиссии [34]. По данным одного из наиболее крупных исследований по использованию кэмпаса при ГМ/СС, в которое были включены 22 больных с II–IV стадиями заболевания, ранее получавших другие виды лечения, общий ответ на терапию составил 55%, полная ремиссия достигнута в 32% случаев. Если предшествующее лечение включало в себя не более двух режимов терапии, частота общего ответа составляла 80%. Медиана выживаемости без прогрессии для 12 больных, ответивших на лечение, составила 12 мес [35].



Рис. 6. Вид после завершения терапии кэмпасом

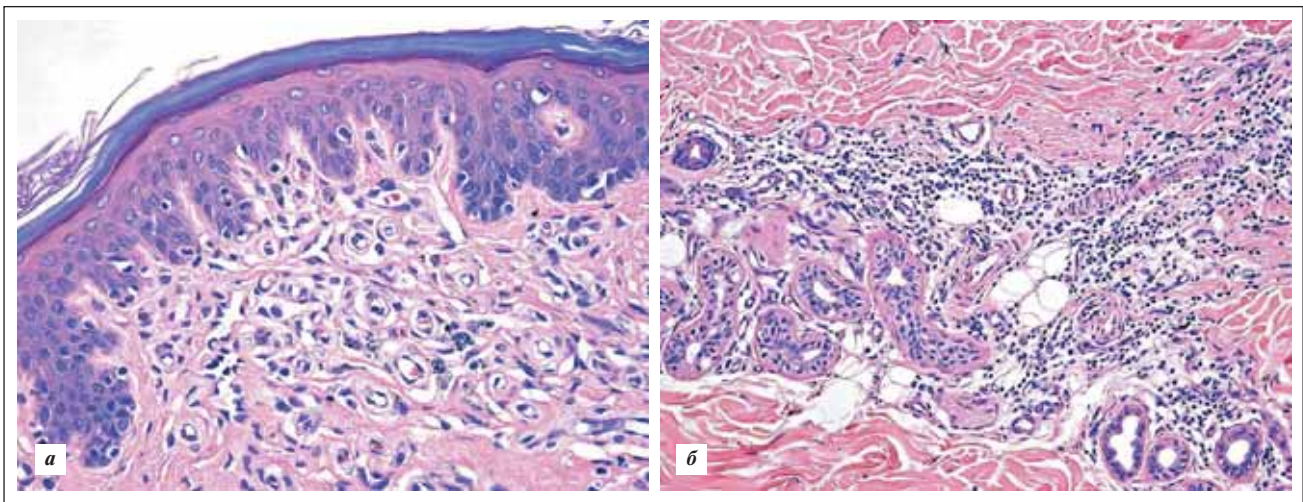


Рис. 7. Единичные лимфоидные клетки среди эпителиоцитов базального слоя эпидермиса (а) и остаточный лимфоидный инфильтрат вокруг придатков кожи в глубоких слоях дермы (б)

Ниже представлен клинический случай комбинированного использования алемтузумаба (кэмпас) и ТОК у пациента с ГМ.

Больной Б., 49 лет, мужчина европеоидной расы, впервые отметил появление пятен на коже правой голени в сентябре 2003 г. По поводу диагностированного дерматита проводилась местная терапия глюкокортикоидными мазями без эффекта. С 2005 г. на коже туловища, ягодиц, паховых областей и голени множественные пятна, бляшки и опухолевые образования с элементами изъязвления. В феврале 2006 г. госпитализирован в отделение гематологии ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД. При физикальном обследовании указанные морфологические элементы покрывали около 70% поверхности кожи (рис. 1). Периферические лимфатические узлы, печень и селезенка увеличены не были.

Выполнена биопсия одного из опухолевых кожных образований. При гистологическом исследовании обнаружен эпидермотропный инфильтрат, распространяющийся от эпидермиса до подкожной жировой клетчатки, разрушающий зону эпидермально-дермального стыка с формированием микроабсцессов Потрие (рис. 2). Опухолевый инфильтрат представлен клетками средних и крупных раз-

меров, среди которых отчетливо различимы атипичные клетки с церебриформными ядрами (рис. 3). При иммуногистохимическом исследовании на клетках опухоли обнаруживается экспрессия CD3- и CD4-антигенов (рис. 4).

При лабораторном и инструментальном исследовании очагов внекожного опухолевого поражения не выявлено.

Анализ крови: Hb — 113 г/л, эр. — $4,64 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $15,4 \times 10^9/л$, п/я — 1%, с/я — 93%, лф. — 4%, мон. — 2%, тромбоциты — $400 \times 10^9/л$.

При исследовании трепанобиоптата костного мозга специфического поражения не выявлено. Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза не обнаружила измеряемых очагов (лимфоузлы в передневерхнем средостении и парааортальной области до 0,5 см, в подмышечных областях — до 1,4 см в диаметре).

Стадия заболевания (TNMB, NCI 1978 г.) — II B.

С 13.03.2006 начата терапия кэмпасом внутривенно 3 раза в неделю (0,9% раствор NaCl, инфузия в течение 2 ч): первое введение — 3 мг, второе введение — 10 мг, третье и все последующие введения — 30 мг. Продолжительность лечения составила 8 нед.

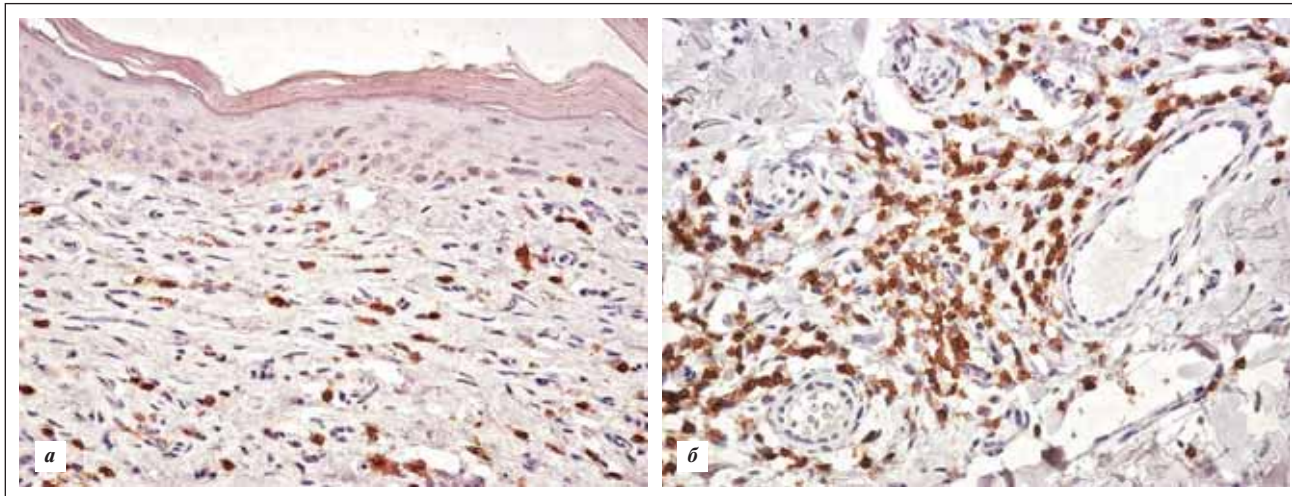


Рис. 8. Единичные CD3-позитивные лимфоциты в верхних слоях дермы (а) и CD3-позитивный лимфоидный инфильтрат в глубоких слоях дермы (б), маркирующий остаточную болезнь



Рис. 9. Результаты лечения после завершения всех этапов

В качестве премедикации использовали парацетамол (перфолган) 1000 мг и супрастин 20 мг внутривенно в течение 1-й недели.

Со 2-й недели лечения и в течение 2 мес после завершения терапии с целью профилактики инфекционных осложнений назначены бисептол 480 мг 2 раза в сутки, валацикловир 500 мг 2 раза в сутки. В период первой инфузии препарата отмечены повышение температуры до 38,7°C, небольшой озноб. На 4-й неделе терапии развились фебрильная лихорадка при отсутствии нейтропении, резистентная к антибактериальной и противогрибковой терапии, стоматит (рис. 5). Учитывая высокую вероятность развития цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции (реактивация ЦМВ), которая констатируется в 15–20% случаев, чаще на 3–6-й неделе терапии, выполнен качественный анализ на ЦМВ с помощью ПЦР: подтверждена реактивация ЦМВ. Проведено противовирусное лечение валганцикловиrom (вальцит) в дозе 900 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед до получения негативного ЦМВ ПЦР-теста. В период проведения противовирусной терапии введение кэмпаса было приостановлено. На 4-е сутки после начала терапии валганцикловиrom достигнуты нормализация температуры и регресс стоматита. Результаты

лечения после завершения терапии кэмпасом представлены на рис. 6.

Выполнена повторная биопсия одного из остаточных образований на коже. При гистологическом исследовании обнаружены единичные лимфоидные клетки среди эпителиоцитов базального слоя эпидермиса и остаточный лимфоидный инфильтрат вокруг придатков кожи в глубоких слоях дермы (рис. 7). При иммуногистохимическом исследовании в верхних слоях дермы обнаружены единичные CD3-позитивные лимфоциты и CD3-позитивный лимфоидный инфильтрат в глубоких слоях дермы, маркирующий остаточную болезнь (рис. 8).

В июле 2006 г. в 2 этапа проведена лучевая терапия. Первый этап — ТОК. Второй этап после 4-недельного перерыва — локальное облучение очагов остаточной болезни. Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе Clinac (Varian) электронным пучком энергией 6 МэВ. Расстояние от источника до поверхности составляло 330 см. Облучение проводилось 4 раза в неделю. Очаговая доза 3 Гр за двухдневный цикл до суммарной дозы 21 Гр. Позиции пациента при облучении: 1-й день — передняя, правая и левая заднебоковые, 2-й день — задняя, правая и левая переднебоковые.

В сентябре 2006 г. дополнительно проведено облучение отдельных кожных очагов (разовая доза — 2 Гр, до суммарной очаговой дозы 41 Гр). Результаты лечения после завершения всех его этапов представлены на рис. 9. До настоящего момента прогрессии заболевания нет.

Таким образом, учитывая результаты мирового опыта и собственного наблюдения, а также ограничен-

ные возможности химиотерапии при данной нозологии, можно констатировать высокую эффективность кэмпаса в лечении ГМ. Необходимо отметить, что для достижения максимального результата оправдан комплексный подход, включая ТОК. Важное значение имеют тщательный мониторинг и профилактика возможных инфекционных осложнений.

Л и т е р а т у р а

- Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768—85.
- Kim Y.H., Lin H.L., Mrar-Gernhard S. et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139(7):857—66.
- Massone C., Kodama K., Kerl H., Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 550—60.
- Pimpinelli N., Olsen E.A., Santucci M. et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053—63.
- Nickoloff B.J. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1988;10:469—77.
- Ralfkiaer E. Controversies and discussion on early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Phenotyping Dermatol Clin* 1994;12:329—34.
- Karenko L., Hyytinen E., Sarna S., Ranki A. Chromosomal abnormalities in cutaneous T-cell lymphoma and in its pre-malignant conditions as detected by G-banding and interphase cytogenetic methods. *J Invest Dermatol* 1997;108:22—9.
- Smoller B.R., Santucci M., Wood G.S., Whittaker S.J. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:1277—311.
- Bunn P.A., Lamberg S.I. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63(4):725—8.
- Gilchrist B.A., Parrish J.A., Tanenbaum L. et al. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer* 1976;38:683—98.
- Roenigk H.H. Photochemotherapy for mycosis fungoides: long-term follow-up study. *Cancer Treat Rep* 1979;63:669—73.
- Roupe G., Sandström M.H., Kjellström C. PUVA in early mycosis fungoides may give long-term remission and delay extracutaneous spread. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1996;76:475—8.
- Kuzel T.M., Roenigk H.H., Samuelson E. et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1995;13:257—63.
- Rupoli S., Barolli S., Guiducci B. et al. Low dose interferon- α 2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Haematologica* 1999;84:809—13.
- Stadler R., Otte H.-G., Köhl H.P. et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon- α 2a plus acitretin versus interferon- α 2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92:3578—81.
- Kaye F.J., Bunn P.A., Steinberg S.M. et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;321:1784—90.
- Edelson R., Berger C., Gasparro F. et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy: preliminary results. *N Engl J Med* 1987;316:297—303.
- Evans A.V., Wood B.P., Scarisbrick J.J. et al. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001;98:1298—301.
- Micaly B., Miyamoto C., Kantor G. et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:361—4.
- Rosenblatt E., Kuten A., Leviov M., Cederbaum M. Total skin electron irradiation in mycosis fungoides: dose and fractionation considerations. *Leuk Lymphoma* 1998;30:143—51.
- Akpek G., Koh H.K., Bogen S. et al. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1999;86:1368—76.
- Bunn P.A., Hoffman S.J., Norris D. et al. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). *Ann Intern Med* 1994;121:592—602.
- Kurzrock R., Pilat S., Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. *J Clin Oncol* 1999;17:3117—21.
- Kuzel T.M., Hurria A., Samuelsson E. et al. Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1996;87:906—11.
- Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., Hwang S.T. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:626—31.
- vanderSpek J.C., Mindell J.A., Finkelstein A., Murphy J.R. Structure/function analysis of the transmembrane domain of DAB389-interleukin-2, an interleukin-2 receptor-targeted fusion toxin. The amphipathic helical region of the transmembrane domain is essential for the efficient delivery of the catalytic domain to the cytosol of target cells. *J Biol Chem* 1993;268:12077—82.
- Dyer M.J., Hale G., Hayhoe F.G., Waldmann H. Effects of CAMPATH-1 antibodies in vivo in patients with lymphoid malignancies: influence of antibody isotype. *Blood* 1989;73:1431—9.
- Greenwood J., Clark M., Waldmann H. Structural motifs involved in human IgG antibody effector functions. *Eur J Immunol* 1993;23:1098—104.
- Heit W., Bunjes D., Wiesneth M. et al. Ex vivo T-cell depletion with the monoclonal antibody Campath-1 plus human complement effectively prevents acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1986;64:479—86.
- Reichmann L., Clark M., Waldmann H., Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature* 1998;332:323—7.
- Rowan W., Tite J., Topley P., Brett S.J. Cross-linking of the CAMPATH-1 antigen (CD52) mediates growth inhibition in human B- and T-lymphoma cell lines, and subsequent emergence of CD52-deficient cells. *Immunology* 1998;95:427—36.
- Ginaldi L., De Martinis M., Matutes E. et al. Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to CAMPATH-1H. *Leuk Res* 1998;22:185—92.
- Hale G., Dyer M.J.S., Clark M.R. et al. Remission induction in non-Hodgkin lymphoma with reshaped human monoclonal antibody CAMPATH-1H. *Lancet* 1988;2:1394—9.
- Dearden C.E., Matutes E., Cazin B. et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood* 2001;98:1721—6.
- Lundin J., Hagberg H., Repp R. et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:4267—72.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭПРЕКСА ПРИ АНЕМИИ, СВЯЗАННОЙ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

П.Н. Барламов, М.Е. Голубева, Г.В. Фирсова, Э.Р. Васильева, С.В. Мересий, О.В. Канюкова, И.В. Климова, А.А. Шутылев, М.А. Автоменко, В.В. Щекотов, У.В. Заичкина

МСЧ № 1, Пермь

В работе представлены результаты применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина альфа (Эпрекса) для лечения анемии у 14 больных множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом на фоне цитостатической терапии основного заболевания. До начала лечения оценивали уровень эндогенного эритропоэтина, общую железосвязывающую способность сыворотки, содержание сывороточного железа. Контролировали скорость прироста гемоглобина через 4, 8 и 12 нед. При доказанном дефиците железа дополнительно назначали препараты железа внутрь. Достигнут положительный эффект у 12 (85,7%) больных к 12-й неделе лечения. Нормальный и умеренно повышенный уровень эндогенного эритропоэтина не был прогностически неблагоприятным фактором с точки зрения эффективности терапии Эпрексом. Побочных эффектов не выявлено. Препарат применялся в амбулаторных условиях. Уменьшилась потребность в госпитализации и заместительных гемотрансфузиях, повысилось качество жизни пациентов.

Ключевые слова: эндогенный эритропоэтин, анемия, Эпрекс, гемоглобин, полихимиотерапия, множественная миелома, хронический лимфолейкоз

EPREX IN THE MANAGEMENT OF ANEMIA RELATED TO LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

P.N. Barlamov, M.E. Golubeva, G.V. Firsova, E.R. Vasilyeva, S.V. Meresiy, O.V. Kanukova, I.V. Klimova, A.A. Shutylev, M.A. Avtomenko, V.V. Shekotov, U.V. Zaychikina

Medical and sanitary hospital № 1, Perm

We report results of therapy with recombinant human erythropoietin alpha (Eprex) in patients (pts) with multiple myeloma and chronic lymphocytic leukaemia during chemotherapy. 14 pts were included in this study. A level of endogenous erythropoietin, a serum iron binding capacity, and a level of serum iron were evaluated before the start of treatment. Oral iron medication prescribes in cases of established iron deficiency. A rate of increase of hemoglobin level was monitored on week 4, 8, and 12. Objective effect was achieved in 12 (85,7%) pts on 12-th week of treatment. Normal and moderately increased endogenous erythropoietin level was not a negative predicted factor for Eprex efficacy. We did not reveal complications of study drug. Therapy was executed in out-patient treatment regimen. We documented decrease of hospitalization necessity and transfusion dependence. An important treatment outcome resulted in improving of quality of life.

Keywords: endogenous erythropoietin, anemia, Eprex, hemoglobin, polychemotherapy, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukaemia

Анемия — хорошо известное осложнение злокачественных заболеваний и их лечения. В 2001 г. было проведено самое большое исследование анемии при онкологических заболеваниях. European Cancer Anemia Survey (ECAS) — Европейское исследование анемии при раке объединило и позволило проанализировать данные 15 367 пациентов из 24 стран Европы. По данным исследования, на момент включения анемия осложняла течение злокачественного новообразования у 39% больных с солидными опухолями. Даже если у пациентов не было анемии на момент постановки диагноза опухоли, то у большинства (62%) из них она развивалась в процессе лечения. За 6 мес наблюдения анемия (Hb < 120 г/л) отмечена у 72% пациентов с гемобластомами (лимфомы, множественная миелома, лейкозы) [1].

При гемобластозах анемия может возникать под влиянием многих факторов: торможение нормального кроветворения, кровотечения, гемолиз, гиперспленизм, дефицит кофакторов гемопоэза. В то же время возможно развитие анемии без наличия указанных выше причин вследствие активации иммунной системы опухолевым процессом. Это приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли (ФНО), интерферонов и интерлейкина-1 (ИЛ-1) в крови и тканях. Цитокины нарушают

обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина — ключевого гемопоэтического фактора.

ФНО и ИЛ-1 нарушают синтез эритропоэтина почками и уменьшают доступность железа, накопленного ретикулоэндотелиальной системой. В частности, ФНО способен тормозить утилизацию железа и разрушать мембраны эритроцитов, укорачивая сроки их жизни со 120 (нормальный показатель) до 90—60 дней. Кроме того, ФНО может взаимодействовать с рецепторами предшественников эритроцитов костного мозга, вызывая апоптоз эритрокариоцитов [2].

Все эти факторы могут приводить к так называемому неэффективному эритропоэзу, когда существующие регуляторные механизмы не способны поддерживать нормальный уровень эритроцитов в крови.

Конечным результатом снижения уровня гемоглобина является тканевая гипоксия. Она существенно влияет на рост опухоли и процесс метастазирования за счет индуцирования продукции фактора роста эндотелия сосудов и других факторов, стимулирующих неоангиогенез, вызывает нарушение апоптоза и формирование резистентных клонов опухолевых клеток. Глубокая гипоксия приводит

к увеличению частоты спонтанных мутаций, в частности гена *Trp53*, определяющего способность клетки к апоптозу.

Известно, что гипоксигенированные опухоли поддаются лечению хуже.

Исходный уровень гемоглобина перед началом химио- и лучевой терапии является важным фактором, определяющим эффективность проводимого лечения. Так, у больных с анемией при раке молочной железы, диагностируемой до начала лечения, объективный эффект достигался в 56,6% случаев против 78,6% при отсутствии исходной анемии [3].

Многочисленный анализ подтвердил, что уровень гемоглобина является таким же независимым фактором, влияющим на выживаемость, как и размер опухоли, стадия заболевания, вид лечения [4].

Значительным достижением последнего времени в лечении анемии у онкологических больных стало использование эпрекса (эритропоэтин альфа).

Эпрекс — рекомбинантный человеческий эритропоэтин альфа (г-НуЕРО), стимулирующий эритропоэз. В 1989 г. его применение было одобрено FDA для лечения больных хронической почечной недостаточностью. В 1993 г. препарат зарегистрирован для лечения анемии при онкологических заболеваниях.

Рекомбинантный эритропоэтин альфа (эпоэтин альфа, эпрекс) является очищенным гликопротеином. Он продуцируется клетками млекопитающих со встроенным геном, кодирующим синтез эритропоэтина человека. Белковая фракция составляет около 60% от молекулярной массы и состоит из 165 аминокислот. 4 углеводородные цепи присоединены к белку тремя N-гликозидными и одной O-гликозидной связью. Молекулярная масса эритропоэтина составляет приблизительно 30 кД. Эритропоэтин воздействует на митоз и дифференцировку клеток-предшественников эритроидной линии. По биологическим свойствам рекомбинантный эритропоэтин не отличается от человеческого. После введения эпоэтина альфа количество эритроцитов, ретикулоцитов, уровень гемоглобина и скорость поглощения ^{59}Fe увеличиваются. С помощью культур клеток человеческого костного мозга было доказано, что эпоэтин альфа избирательно стимулирует эритропоэз, не оказывая влияния на лейкопоэз.

Период полувыведения Эпрекса при внутривенном введении составляет 5–6 ч. Объем распределения приблизительно равен объему плазмы.

Концентрация препарата в сыворотке крови при подкожном введении значительно ниже, чем при внутривенном. Уровень препарата в сыворотке крови повышается медленно и достигает максимума через 12–18 ч после введения. Период полувыведения при подкожном введении составляет примерно 24 ч, биодоступность — около 25%.

На сегодняшний день в онкогематологии применяются следующие режимы терапии, равноценные по эффективности:

- эпоэтин альфа по 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю;
- эпоэтин альфа по 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю;
- эпоэтин альфа по 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю. (После исследования J. Crawford и соавт. [5] режим зарегистрирован в США, с 2004 г., рекомендован для клинического использования, является более эффективной альтернативой стандартному режиму, в России режим и

соответствующая лекарственная форма препарата эпрекс зарегистрированы с декабря 2006 г.)

В процессе терапии оптимальным считается поддержание уровня гемоглобина 120 г/л. Контроль проводится каждые 4 нед, при этом определяют уровень гемоглобина и другие показатели клинического анализа крови, оценивают симптомы анемии и вероятность других причин, поддерживающих ее.

Первичная оценка проводится через 4 нед. При повышении уровня гемоглобина более чем на 10 г/л рекомендуется продолжить проводимую терапию с повторной оценкой симптомов анемии [6]; при отсутствии эффекта доза эритропоэтина должна быть увеличена в зависимости от выбранного режима:

- эпрекс 150 МЕ/кг до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю;
- эпрекс 10 000 МЕ до 20 000 МЕ 3 раза в неделю;
- эпрекс 40 000 МЕ до 60 000 МЕ 1 раз в неделю.

Повторную оценку эффективности проводимого лечения выполняют через 8 нед терапии. При повышении уровня гемоглобина более чем на 10 г/л рекомендуется продолжить терапию до достижения уровня гемоглобина 120 г/л и поддержания его на этом уровне; при отсутствии эффекта после 8 нед терапии повышенными дозами применение эпрекса следует прекратить [6].

При достижении уровня гемоглобина 120 г/л или его увеличении более чем на 20 г/л рекомендуется продолжить терапию эпрексом и препаратами железа, подбирая дозу для поддержания достигнутого уровня гемоглобина.

Функциональная недостаточность железа является главным фактором, ограничивающим эффективность терапии эритропоэтином альфа. Это состояние определяется как дисбаланс между потребностями костного мозга в железе и его снабжением, которое зависит от уровня запасов железа и скорости его мобилизации. Такая ситуация может иметь место даже при наличии больших запасов железа, когда их высвобождение из депо нарушается, как в случае анемии хронических болезней [7].

При повышении уровня гемоглобина более чем на 10 г/л за 2 нед лечения (на любом этапе) дозу Эпрекса следует уменьшить на 25%.

При повышении уровня гемоглобина более 120 г/л терапию следует приостановить и возобновить в случае снижения содержания гемоглобина до уровня менее 120 г/л в уменьшенной на 25% дозе [6].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании T. Littlewood и соавт. [8] показано, что эритропоэтин альфа снижает потребность в гемотрансфузиях у пациентов с анемией, получающих противоопухолевую терапию. В исследовании участвовали 375 пациентов с солидными опухолями или немиелоидными злокачественными гематологическими новообразованиями. Оказалось, что в группе получающих эритропоэтин альфа частота гемотрансфузий была значительно ниже, чем в группе плацебо (24,7 и 39,5% соответственно; $p=0,0057$), а уровень гемоглобина повышался в большей степени (на 22 г/л против 5 г/л; $p=0,001$). В этом же исследовании доказано улучшение качества жизни пациентов, получавших эпрекс.

Метаанализ 22 клинических исследований, включавших 1927 больных, показал способность эритропоэтина снижать потребность в заместительных гемотрансфузиях [9].

При лечении эпрексом могут возникать следующие побочные эффекты: гриппоподобный синдром, головокружение, сонливость, лихорадочное состояние, голов-

ная боль, суставные и мышечные боли, слабость. Наиболее часто встречающимся побочным действием является дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей гипертонии.

Повышение гематокрита до $42 \pm 3\%$ может сопровождаться развитием артериальных и венозных тромбозов. Для снижения риска возникновения тромботических осложнений на фоне лечения эпрексом уровень гемоглобина не должен превышать 120 г/л.

С осторожностью следует назначать эпекс больным с эпилепсией.

При применении эритропоэтина альфа наблюдались случаи появления кожной сыпи, экземы, крапивницы, зуда и/или ангионевротического отека.

Противопоказаниями к назначению эпекса являются неконтролируемая артериальная гипертензия, выраженные нарушения в системе свертывания крови, острая инфекция, значительные нарушения функции печени, гемоглобинопатии [6].

В исследовании, проведенном в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, использовали эпекс у 49 пациентов при лечении анемии, развившейся на фоне химиотерапии. Общая эффективность лечения постцитостатической анемии эпрексом по 10 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 8 нед составила 71,8%, а средний прирост уровня гемоглобина за 1 нед лечения — 22 г/л (от 19 до 62 г/л). Через 4 нед после окончания применения Эпекса в группе эффективного лечения средний уровень гемоглобина существенно не изменился (113 г/л) [10].

Эффективность эпекса в лечении постцитостатической анемии у больных хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой (собственные данные)

В городском гематологическом центре Перми наблюдаются 14 пациентов (4 мужчин и 10 женщин в возрасте 44–80 лет; медиана — 64 года) с анемией на фоне цитостатической терапии хронических лимфопролиферативных заболеваний (у 12 больных — множественная миелома, у 2 — хронический лимфолейкоз), закончивших или продолжающих лечение эпрексом.

Целью работы было изучить эффективность эпекса (рекомбинантного человеческого эритропоэтина альфа — г-НуЕРО) при лечении анемии у больных множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом. По данным ECAS, частота анемии до начала химиотерапии у этой группы больных составляет 53%, а на фоне лечения — 72% [1].

Критерии включения в исследование:

- химиотерапия по поводу множественной миеломы IIБ–III стадий или хронического лимфолейкоза (при отсутствии гемолитической и постгеморрагической анемии, инфекционных осложнений);

- уровень Hb < 100 г/л (анемия II–III степени) на фоне курсов химиотерапии;

- коррекция (при необходимости) дефицита железа до начала лечения эпрексом.

Больных, получавших гемотрансфузии непосредственно перед началом исследования, исключали.

Больные множественной миеломой по тяжести заболевания распределились следующим образом: I стадия — 2 (16,6%) больных; II стадия — 9 (74,9%) больных; III стадия — 1 (8,3%) больной. Миелома Бенс-Джонса была у 2 (16,7%) больных; IgA определялся у 3 (25%), IgG — у 5 (41,6%), не произведено исследования типа миеломы у 2 (16,7%) больных.

У одного больного хроническим лимфолейкозом определялась II стадия, а у другого — IV стадия по Rai.

При множественной миеломе применялись следующие программы химиотерапии: МР — 4 больных; МР + М-2 — 4 больных; М-2 + Велкейд — 4 больных. Для лечения хронического лимфолейкоза в одном случае использовали монотерапию Флударой, в другом — курсы хлорамбуцила и циклофосфида.

По степени выраженности анемии (по классификации ВОЗ) больные распределились следующим образом:

- I степень (легкая) — 7 (50%);
- II степень (умеренная) — 4 (28,6%);
- III степень (выраженная) — 3 (21,4%).

Уровень сывороточного железа до начала терапии определен у 9 (64,3%) пациентов. Минимальное значение составляло 4,0 мкмоль/л, максимальное — 36,4 мкмоль/л, среднее 12,2 мкмоль/л. Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) определена у 7 (50%) больных, минимальное значение составило 38,1 мкмоль/л, максимальное — 78,6 мкмоль/л, среднее — 61,8 мкмоль/л.

Гипохромная анемия была у 1 (7,1%) больного. У этого же больного определялись снижение уровня сывороточного железа (4,0 мкмоль/л) и повышение ОЖСС (78,6 мкмоль/л). Нормохромная анемия наблюдалась у 10 (71,4%), гиперхромная — у 3 (21,4%) больных.

Всем пациентам с доказанным дефицитом железа назначали препараты железа внутрь в дозе 150–200 мг/сут.

До включения в исследование у всех больных определяли уровень эндогенного эритропоэтина. Низкий уровень эндогенного эритропоэтина (менее 100 мМЕ/мл) является прогностически благоприятным фактором с точки зрения эффективности терапии эпрексом. У 10 пациентов уровень эритропоэтина был нормальным (среднее значение 10,2 мМЕ/мл), а у 4 — повышенным (среднее значение 26,4 мМЕ/мл, максимальное — 68,4 мМЕ/мл при норме 3,7–19,4 мМЕ/мл).

Эпекс применяли в дозе 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю. Оценка эффективности терапии и ее коррекцию осуществляли согласно общепринятым критериям (см. выше).

У 12 (85,7%) больных через 4 нед прирост уровня гемоглобина составил 10 г/л и более. Из них у 1 (7,1%) больного уровень гемоглобина достиг нормы (132 г/л), дальнейшее лечение было прекращено. У 2 (14,3%) пациентов через 4 нед не было получено прироста уровня гемоглобина, по жизненным показаниям потребовались гемотрансфузии, смена программ полихимиотерапии в связи с прогрессией заболевания. Лечение эпрексом у этих больных также было прекращено. Остальные 11 пациентов продолжили лечение.

Через 8 нед у 5 (35,7%) больных повышение уровня гемоглобина составило от 10 до 20 г/л. У трех (21,3%) из них лечение было прекращено в связи с нормализацией уровня гемоглобина. Через 12 нед уровень гемоглобина нормализовался еще у 2 (14,2%) больных, они также прекратили терапию эпрексом.

У остальных 6 пациентов через 1 мес отмечалось отчетливое (более 10 г/л) повышение уровня гемоглобина. Лечение и динамическое наблюдение за этими больными продолжается.

Все больные переносили лечение эпрексом хорошо, побочных эффектов не выявлено.

Итак, положительный эффект терапии эпрексом получен нами у 12 (85,7%) больных. При этом у 4 (28,4%) пациентов нормализация уровня гемоглобина достигнута через 8 нед лечения.

По нашим данным, уровень эндогенного эритропоэтина до начала терапии не оказывал влияния на эффективность лечения эпрексом.

Больным, ответившим на лечение эпрексом, не потребовалось проведения заместительной гемотрансфузионной терапии. По итогам работы нашего отделения количество перелитых эритроцитсодержащих сред уменьшилось с 262 л в 2005 г. до 132 л в 2006 г. Это, несомнен-

но, результат применения в амбулаторных условиях эритропоэтинов, в том числе эпрекса.

Переносимость препарата удовлетворительная.

Таким образом, эпрекс является высокоэффективным препаратом для лечения анемии у больных гемобластозами. Препарат удобен в применении, не обладает выраженными побочными эффектами, лечение с успехом проводится в амбулаторных условиях. Применение эпрекса позволяет интенсифицировать полихимиотерапию, уменьшить объемы заместительной гемотрансфузионной терапии, повысить качество жизни пациентов.

Л и т е р а т у р а

1. Ludwig H., Birgegard G., Barret-Lee P.J. et al. Prevalence and management of anemia in patient with haematologic malignancies and solid tumors: results from the European Cancer Anemia Survey. Program and abstracts of the 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology. December 6-10, 2002. Philadelphia, Pennsylvania. Abstr 884.
2. Salvarini C., Casali B., Salvo D. et al. The role of interleukine-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in anemia of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2000;9:2414—6.
3. Bottini A., Berruti A., Brizz M.P. et al. ASCO 2002. p. 47 (abstr 187).
4. Frommhold H., Guttenberger R., Henke M. The impact of blood hemoglobin content on the outcome of radiotherapy. The Freiburg experience. Strahlenther Oncol 1998;174(Suppl 4):31—4.
5. Crawford J., Robert F. et al. Epoetin alfa 40000u once weekly maintains hemoglobin in advanced non-small-cell lung

- cancer patients receiving first - line chemotherapy. Proc ASCO 2003;22:628 (abstr 2527).
6. Методическое письмо «Лечение анемии у больных со злокачественными новообразованиями». Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 27.10.2005, №7612/14.
7. Fillet G., Beguin Y., Baldelli L. Model of reticuloendothelial iron metabolism in humans: abnormal behavior in idiopathic hemochromatosis and in inflammation. Blood 1989;74:844—51.
8. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W.R. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2001;19:2865—74.
9. Seidenfeld J., Piper M., Flamm C. et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: A systematic review and meta-analysis of controlled

- clinical trials. J Natl Cancer Inst 2001;93:1204—14.
10. Бредер В.В., Бесова Н.С., Гобунова В.А. Лечение анемии при злокачественных опухолях. Эффективность Эпрекса. Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии, радиологии 2005;(1):1—4.
11. Возный Э.К., Ганьшина И.П. Применение Эпрекса в онкологической практике. Фарматека 2003;(14):1—5.
12. Жукова Л.Г., Ганьшина И.П. Эпоэтин альфа (рекомбинантный человеческий эритропоэтин) в лечении анемии при злокачественных новообразованиях: клинические рекомендации. Фарматека 2005;0 (Спецвыпуск Онкология ASCO-2005):1—5.
13. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином. Современ онкол 2002;4(2):50—4.

Уважаемые читатели!

В №1—2 2006 г. в статью А.В. Попа, С.А. Маяковой «Лечение острого миелоидного лейкоза у детей» вкралась опечатка. Вместо «Полная ремиссия была достигнута у 82% больных, пятилетняя БСВ, БРВ и ОВ составили 502, 613 и 572% соответственно. Была отмечена достоверная разница в ответе на терапию к 15-му дню между больными, получавшими АДЕ и АІЕ: в пункте костного мозга количество бластов более 5% было соответственно в 31 и 17% случаев, $p=0,01$ [11]. В то же время не было выявлено значимой разницы в пятилетней БСВ между больными, получившими АДЕ или АІЕ: 574 и 604% соответственно ($p=0,55$) [11, 12]. Практически одинаковые БСВ, БРВ и ОВ были получены в обеих группах больных при использовании второй рандомизации (НАМ после АДЕ или после 6-недельной консолидации) — 495 и 415%; 566 и 496%; 575 и 545% соответственно» следует читать «Полная ремиссия была достигнута у 82% больных, пятилетняя БСВ, БРВ и ОВ составили 50 ± 2 , 61 ± 3 и $57\pm 2\%$ соответственно. Была отмечена достоверная разница в ответе на терапию к 15-му дню между больными, получавшими АДЕ и АІЕ: в пункте костного мозга количество бластов более 5% было соответственно в 31 и 17% случаев, $p=0,01$ [11]. В то же время не было выявлено значимой разницы в пятилетней БСВ между больными, получившими АДЕ или АІЕ: 57 ± 4 и $60\pm 4\%$ соответственно ($p=0,55$) [11, 12]. Практически одинаковые БСВ, БРВ и ОВ были получены в обеих группах больных при использовании второй рандомизации (НАМ после АДЕ или после 6-недельной консолидации) — 49 ± 5 и $41\pm 5\%$; 56 ± 6 и $49\pm 6\%$; 57 ± 5 и $54\pm 5\%$ соответственно».

Редакция приносит извинения авторам статьи и читателям.

ВОЗМОЖНОСТИ АДЕКВАТНОГО ВЫБОРА РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ АСПАРАГИНАЗЫ

А.В. Попа

НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, аспарагиназа, ПЭГ-аспарагиназа (ОнксапартTM)

Аспарагиназа (АСП) — один из лекарственных препаратов, относящихся к группе ферментов, возможности которого в преодолении лекарственной резистентности лейкозных клеток до сих пор остаются до конца не ясными. Механизм действия АСП основан на отличии метаболизма между нормальными здоровыми и опухолевыми клетками. Нормальные клетки могут самостоятельно синтезировать множество аминокислот, включая аспарагин, в то время как лейкозные не способны самостоятельно синтезировать аспарагин, но нуждаются в большом его поступлении для пластических процессов и обеспечения собственной жизнедеятельности. Действие АСП осуществляется в сыворотке крови, где она гидролизует аспарагин до аспарагиновой кислоты и аммониевой группы, лишая лейкоэмические клетки поступления аспарагина. При отсутствии аспарагина синтез белка, зависящий от него, останавливается, что приводит в дальнейшем к ингибированию синтеза нуклеиновых кислот и снижению степени лейкоэмической пролиферации. В настоящее время существует два нативных препарата АСП, получаемых из различных микроорганизмов: *E. coli* и *Erwinia chryzanthemi*. Кроме того, известна ПЭГ-АСП, являющаяся конъюгатом нативной АСП *E. coli* и полиэтиленгликоля. Такое соединение позволяет защитить АСП от захвата ее клетками ретикулоэндотелиальной системы, что способствует удлинению времени полувыведения препарата из организма. В данной статье представлены сведения о фармакокинетике различных форм АСП и об их эффективности, в том числе в клинических исследованиях.

Исследование противоопухолевого действия АСП было начато 50 лет назад, когда впервые была продемонстрирована редукция лимфомы у мышей, которым вводили сыворотку, приготовленную из крови морских свинок [1–3]. В 1960-х годах J. Вгооме предположил, что АСП, находящаяся в сыворотке крови морских свинок, эффективна против опухолевых клеток лимфоидной ткани [4]. Окончательные доказательства противоопухолевого действия АСП были представлены Т. Yellin и J. Wriston [5], которые выделили АСП с помощью иммуноэлектрофореза и показали, что она активна только против опухолевых клеток лимфоидной ткани. L. Mashburn, J. Wriston [6] и несколько позднее J. Broome [4] выявили, что *E. coli* продуцирует АСП, которая ингибирует рост лимфоидных опухолей, в то время как другие бактерии продуцируют менее активные либо неактивные формы АСП.

Период полувыведения АСП зависит от используемой формы и образования антител, инактивирующих АСП. Период полувыведения АСП *Erwinia chryzanthemi*, введенной в дозе 25000 МЕ/м², составляет 0,65±0,13 дня, что значительно меньше по сравнению с АСП *E. coli* —

1,24±0,17 дня, а период полувыведения ПЭГ-АСП в дозе 2500 МЕ/м² достоверно больше, чем у обеих нативных форм АСП и равен 5,73±3,24 дня [7]. По данным А. Khan и соавт. [8], развитие гиперчувствительности к АСП отмечалось более чем у 50% больных и было основной причиной, лимитировавшей применение АСП. У пациентов с клиническими проявлениями аллергической реакции к нативной АСП *E. coli* период полувыведения как нативной АСП *E. coli*, так и ПЭГ-АСП существенно ускорился, хотя в исследование было включено небольшое количество больных.

В 1979 г. I. Ertel и соавт. [9] впервые провели большое клиническое исследование нативной АСП *E. coli*, в котором показали возможность достижения повторных ремиссий у детей с рецидивами острого лимфобластного лейкоза — ОЛЛ (60%) при монотерапии АСП в дозе 6000 МЕ/м². Повышение дозы не приводило к увеличению числа полных ремиссий, но усиливало токсичность препарата. И все же оптимальная доза АСП для детей с впервые выявленным ОЛЛ до сих пор неизвестна. Наиболее быстрое достижение ремиссии во время терапии индукции часто ассоциируется с лучшей выживаемостью, поэтому скорость ответа на терапию является одним из основных признаков, на который опираются при стратификации больных на группы риска. Быстрое достижение ремиссии может быть также связано и со степенью снижения уровня аспарагина в сыворотке крови. Группой NORPHO (The Nordic for Pediatric Hematology and Oncology) было продемонстрировано более быстрое снижение уровня аспарагина в сыворотке крови с помощью эскалации дозы АСП, что в итоге приводило к более быстрому достижению ремиссии у детей с ОЛЛ. Так, группа применяла АСП *E. chryzanthemi* (Эрвиназа) в дозе 30 000 МЕ/м²/день в течение 10 дней [10–12], а S. Sallan и соавт. [13] проводили сравнение нативной АСП *E. coli* в дозе 25 000 МЕ/м² 1 раз в неделю с ПЭГ-АСП в дозе 2500 МЕ/м² 1 раз в 2 нед. Т. Abshire и соавт. [14] назначали ПЭГ-АСП в дозе 2500 МЕ/м² 1 раз в неделю больным с рецидивами ОЛЛ. Эти исследования подтвердили связь между более высоким уровнем АСП в сыворотке крови и скоростью достижения ремиссии. Больные, получавшие большие дозы АСП или ПЭГ-АСП 1 раз в неделю, достигали ремиссии быстрее, чем больные, которым они назначались 1 раз в 2 нед [14]. Кроме того, более высокий уровень АСП в сыворотке крови во время индукции ремиссии также способствовал уменьшению развития резистентного к АСП клона клеток при рецидиве заболевания [15].

Противоопухолевая активность АСП зависит от не связанных между собой факторов, в том числе от степени гидролиза аспарагина и/или глутамина, скорости выведения АСП из организма и формирования резистентного к ней клона клеток, образования антител к АСП [16–19].

Наибольшего успеха в исследовании активности различных препаратов АСП, их фармакокинетики и фармакодинамики добились группы BFM (Берлин — Франкфурт — Мюнстер) из Германии и CCG (Children's Cancer Group) из США.

ИССЛЕДОВАНИЕ АСПАРАГИНАЗЫ ФИРМЫ «МЕДАК»

В связи с прекращением производства АСП фирмой Bayer в начале 1990-х годов группа BFM создала протокол по исследованию АСП фирмы «Медак» в том же режиме, в котором применялась АСП фирмы Bayer. В случае развития реакции гиперчувствительности назначалась Эрвиназа. При применении нативной АСП «Медак» было отмечено больше случаев развития коагулопатий. При исследовании фармакодинамики и фармакокинетики АСП «Медак» было показано, что скорость элиминации препарата и его пиковая активность отличались от нативной АСП Bayer, и, таким образом, нативная АСП «Медак» была зарегистрирована как новый химиопрепарат АСП *E. coli* [20]. Более высокая активность АСП могла привести к более выраженной токсичности, поэтому было предложено снизить дозу АСП «Медак» с 10 000 до 5000 и даже до 2500 МЕ/м² каждые 3 дня. До 2500 МЕ/м² дозу снижали только у детей, у которых аспарагин из сыворотки крови полностью исчезал. В группе больных, получавших нативную АСП «Медак» в дозе 2500 МЕ/м², несмотря на выраженное снижение уровня аспарагина в сыворотке крови, степень активности АСП не превышала 0,1 МЕ/мл у половины пациентов. Поэтому было решено для индукции ремиссии назначать нативную АСП «Медак» в дозе 5000 МЕ/м², но при этом в реиндуктивном курсе (Протокол II) было решено сохранить дозу нативной АСП «Медак» 10 000 МЕ/м² для достижения более быстрого снижения содержания аспарагина в сыворотке крови [21].

При исследовании уровня антител к АСП у одной трети детей с ОЛЛ, получавших ПЭГ-АСП во время реиндукции, отмечалась выработка антител, инактивирующих АСП, без клинических признаков аллергической реакции. В то же время у 24% (18 из 90) больных, получавших во время реиндуктивного курса нативную АСП *E. coli*, развилась клиническая аллергическая реакция [22]. При этом, по данным J. Vieira Pinheiro и соавт. [24], наличие реакции гиперчувствительности при использовании нативной АСП «Медак» не влияло на фармакокинетику ПЭГ-АСП (ОнкаспарTM) и последний являлся препаратом выбора у предлежанных АСП детей.

Включение в реиндуктивный курс Эрвиназы позволило существенно сократить число реакций гиперчувствительности, хотя требовало увеличения количества введений Эрвиназы по сравнению с нативной АСП «Медак» и более длительного нахождения пациента в стационаре. Увеличение кратности введений Эрвиназы было обусловлено ее более быстрой элиминацией [23]. Включение в протокол ОнкаспарTM позволило заменить четырехкратное введение нативной АСП «Медак» и восьмикратное введение Эрвиназы на однократное введение ОнкаспарTM в дозе 1000 МЕ/м² [22].

Группа BFM также изучала вопрос о зависимости активности и длительности действия АСП в сыворотке крови от дозы ОнкаспарTM. В группы исследования были включены больные с рецидивами ОЛЛ и дети, получавшие реиндуктивный курс химиотерапии. Ни в одной из групп не было получено достоверной разницы в активности

АСП между больными, которым назначался ОнкаспарTM в дозе 2500 МЕ/м² и 1000 МЕ/м² [25].

Таким образом, в исследовании группы BFM было показано, что разные препараты обладают различной активностью; реакция гиперчувствительности развивалась чаще у больных, получавших нативную АСП, хотя инактивация АСП посредством выработки антител без клинических проявлений аллергии чаще отмечалась у больных, получавших ПЭГ-АСП; наличие аллергической реакции на нативную АСП *E. coli* не влияло на фармакокинетику ПЭГ-АСП; увеличение дозы ПЭГ-АСП не способствовало удлинению времени активности препарата; необходим обязательный мониторинг за уровнем аспарагина с целью выявления больных, у которых развивается инактивация ПЭГ-АСП без клинических проявлений. Полученные данные позволили обозначить место включения в протокол, режимы и дозы современных препаратов АСП «Медак» и ОнкаспарTM.

ИССЛЕДОВАНИЯ ГРУППЫ CCG

Не менее значимые результаты получила группа CCG при изучении различных лечебных форм АСП. В рандомизированном исследовании CCG-1962 впервые проводилось сравнение эффективности нативной АСП *E. coli* и ПЭГ-АСП в индукции ремиссии и в двух курсах отсроченной интенсификации. В исследование были включены 118 детей со стандартным риском. У больных, получавших ПЭГ-АСП, blastов на 7-й и 14-й дни от начала лечения было достоверно меньше, чем у больных, получавших нативную АСП *E. coli*. Среди больных, получавших нативную АСП *E. coli* в индукцию ремиссии и во время 1-го курса отсроченной интенсификации, после окончания лечения 26% имели высокий титр антител к АСП, а в группе лечившихся ПЭГ-АСП только у 2% пациентов антитела определялись в таком же титре. Высокий уровень антител к АСП в сыворотке крови в группе больных, которых лечили нативной АСП *E. coli*, ассоциировался со снижением активности АСП, но этот эффект не наблюдался у детей, лечившихся ПЭГ-АСП. Не было получено достоверной разницы при анализе 3-летней бессобытийной выживаемости этих групп больных, которая составила 82% [17].

Значение развития антител к АСП исследовалось и в протоколе CCG-1961, куда были включены дети с высоким риском ОЛЛ. В зависимости от реакции на АСП больные были разделены на следующие группы: с отсутствием антител к АСП в сыворотке крови и отсутствием клинической аллергической реакции на АСП; с наличием антител к АСП и клиническими проявлениями в виде аллергической реакции; с наличием антител к АСП в сыворотке крови, но без клинических проявлений (немая аллергическая реакция). Как оказалось, уровень антител к АСП более 1,1 вызывал полную нейтрализацию активности АСП, поэтому было принято считать положительным уровнем количество антител к АСП более 1,1. Из 1001 ребенка, включенного в исследование, у 611 (61%) детей уровень антител к АСП был положительным, из них у 447 (73,2%) активность АСП отсутствовала весь период лечения. У оставшихся 214 (26,8%) детей количество антител к АСП нарастало постепенно и активность АСП сохранялась до момента, когда уровень антител становился положительным. Образовавшиеся антитела к АСП у больных, получавших ПЭГ-АСП, также способствовали снижению степени активности АСП. Актив-

ность АСП у детей с положительным уровнем антител к АСП эффективно повышалась в основном только после замены АСП *E. coli* на Эрвиназу с коррекцией дозы и режимов введения [18]. В этом же исследовании было показано, что антитела к АСП вырабатывались к 36—42-му дню от начала лечения, поэтому аллергические реакции чаще наблюдались при повторном назначения АСП во время отсроченной интенсификации. Максимальное число антител к АСП образуется через 3—4 мес от начала лечения. При проведении промежуточного анализа количества рецидивов к 30 мес наблюдения было отмечено, что из 115 детей с положительным уровнем антител к АСП и клинически выраженной аллергической реакцией у трех детей развился рецидив ОЛЛ; среди 57 пациентов, у которых антитела к АСП не выработались и отсутствовала аллергическая реакция, также у трех больных был констатирован рецидив; наихудший результат был получен у детей с положительным уровнем антител к АСП, но без клинически выраженной аллергической реакции: из 81 ребенка у 13 был рецидив заболевания ($p=0,01$). Большее число рецидивов заболевания в третьей группе больных можно объяснить тем, что больных продолжали лечить нативной АСП *E. coli*, при этом активность АСП была крайне низкой [18]. Следовательно, замена АСП на альтернативную форму (Эрвиназу) при появлении антител к АСП необходима, так как отсутствие эффективной АСП при лечении детей с ОЛЛ способствует неблагоприятному исходу заболевания.

Степень деплеции аспарагина в сыворотке крови для достижения ремиссии очень важна и зависит от активности АСП. В протоколе CCG-1941 исследовали эффективность ПЭГ-АСП у больных с ранними костномозговыми рецидивами при ОЛЛ. В частности, проверяли гипотезу о более быстром достижении ремиссии у группы пациентов, у которых к 14-му дню от начала лечения уровень аспарагина в сыворотке крови был крайне низким. В результате было показано, что у детей, получавших лечение по поводу рецидива ОЛЛ и достигших ремиссии к 14-му дню от начала лечения, уровень аспарагина в сыворотке крови составлял $3,95 \pm 2,5$ мкмоль/л, количеству blastов 5—25% соответствовал уровень аспарагина $7,67 \pm 7,67$ мкмоль/л, а более 25% — $14,83 \pm 7,31$ мкмоль/л. Различия между уровнями аспарагина оказались значимыми ($p=0,01$) и соответствовали группам пациентов, достигших и не достигших ремиссии. Из 19 больных, уровень аспарагина у которых к 14-му дню был менее 3 мкмоль/л, у 16 была достигнута ремиссия, а из 11 пациентов с уровнем аспарагина более 3 мкмоль/л ремиссия была достигнута только у пяти ($p=0,03$). Таким образом, в исследовании CCG-1941 было доказано, что достижение ремиссии у детей с ранними рецидивами ОЛЛ зависело от степени снижения аспарагина в сыворотке крови [26].

Кроме того, в исследованиях CCG-1961 и SCL-1962 проводилась оценка активности АСП и степени дезаминирования аспарагина и глутамина. Было показано, что степень дезаминирования этих аминокислот сильно зависела от концентрации АСП в сыворотке крови. Так, концентрация АСП в сыворотке крови в пределах 0,4—0,7 МЕ/мл позволила достигнуть адекватного дезаминирования обеих аминокислот. Степень дезаминирования глутамина оказалась независимым параметром, определяющим снижение уровня аспарагина после

воздействия АСП. Высокий уровень глутамина способствовал возобновлению синтеза аспарагина в печени; этот эффект был особенно выраженным у больных, у которых в дальнейшем развился рецидив ОЛЛ [27].

По данным Е. Paposyan и соавт. [18; 27], концентрация АСП в сыворотке крови 0,7 МЕ/мл позволяла дезаминировать 90% аспарагина и глутамина. Измерить активность АСП в ликворе было невозможно, так как она не проникала через гематоэнцефалический барьер, но возможно было измерить уровень аспарагина. Снижение уровня аспарагина в сыворотке крови способствовало снижению его в ликворе. Оценка уровня аспарагина в ликворе позволяет косвенно оценивать активность АСП. У больных с уровнем аспарагина в ликворе более 1 мкмоль/л во время лечения АСП чаще развивался изолированный рецидив с поражением ЦНС [28]. Эти данные подтвердила и группа COALL (German Cooperative ALL). В условиях протокола COALL-06-97 у больных с низким и высоким риском ОЛЛ исследовали действие высокой дозы нативной АСП *E. coli* «Медак» ($45\,000$ МЕ/м² в виде двукратного и трехкратного введения для больных низкого и высокого риска соответственно) и ПЭГ-АСП ОнкаспарTM (2500 МЕ/м²; однократное внутривенное введение для обеих групп риска), их концентрацию в сыворотке крови, а также концентрацию аспарагина в сыворотке крови и ликворе. Оказалось, что максимальное (менее 0,2 мкмоль) снижение уровня аспарагина в ликворе достигалось при активности АСП более 100 МЕ/л. Средний уровень аспарагина 1,2 мкмоль наблюдался при уровне активности АСП 2,5—100 МЕ/л [29]. С. Rizzari и соавт. [30] также показали, что уровень аспарагина в ликворе менее 0,2 мкмоль достигается в большинстве случаев лишь при активности АСП более 100 МЕ/л [30]. К сожалению, в этом исследовании не сравнивали выживаемость больных в зависимости от снижения уровня аспарагина в ликворе, а также уровень аспарагина в ликворе в зависимости от групп риска. Остается нерешенным и вопрос, до какого именно уровня необходимо снизить аспарагин в ликворе, чтобы остановить развитие опухолевых клеток. V. Avramis и соавт. [31] в одном из исследований показали, что однократное внутримышечное введение ПЭГ-АСП в дозе 2500 МЕ/м² позволило достичь активности АСП более 100 МЕ/л до 24-го дня и снизить уровень аспарагина в ликворе менее 3 мкмоль на срок от 3 до 14 дней у 95% детей с впервые диагностированным ОЛЛ, а к 28-му дню терапии после повторного введения препарата концентрация аспарагина снижалась до 0,6 мкмоль. Исследователи из группы DCLSG (Dutch Childhood Leukemia Study Group) 24 больным с впервые выявленным ОЛЛ в режиме «окна» за 5 дней до начала полихимиотерапии внутривенно вводили ОнкаспарTM и затем исследовали активность АСП в сыворотке крови и ликворе. Концентрация АСП более 100 МЕ/л удерживалась до 10-го дня, при этом максимальная средняя концентрация достигалась через 1 ч после введения ОнкаспарTM и составляла 744 ± 132 МЕ/л, а к 10-му дню снижалась до 39 ± 28 МЕ/л [32]. В этом же исследовании была разработана методика количественной оценки уровня АСП в ликворе. Было выявлено, что активность АСП во всех пробах ликвора оказалась ниже минимально определяемого уровня ($\leq 2,5$ МЕ/л). Уровень аспарагина в сыворотке крови у всех пациентов был также ни-

же минимально определяемого ($\leq 0,2$ мкмоль), в то время как уровень аспарагина в ликворе во всех пробах в той или иной степени сохранялся: перед введением Онкаспар™ он составлял $5,1 \pm 1,1$ мкмоль, снижаясь через 5 дней до $1,58 \pm 0,66$ мкмоль и вновь повышаясь к 19-му дню до $2,2 \pm 0,67$ мкмоль [32]. Следовательно, несмотря на достаточно высокую активность АСП и снижение уровня аспарагина в сыворотке крови, уровень аспарагина в ликворе сохранялся выше минимально определяемого.

Анализ результатов, полученных различными группами исследователей, позволяет заключить следующее:

— разные препараты АСП обладают различной активностью;

— при развитии аллергической реакции к нативной АСП *E. coli* необходимо произвести замену на альтернативную Эрвиназу, так как отмечена перекрестная выработка антител ко всем препаратам АСП, источником которой является *E. coli*;

— Эрвиназа не может использоваться как препарат 1-й линии для лечения детей с ОЛЛ;

— ПЭГ-АСП позволяет уменьшить число инъекций и снизить образование антител при назначении в индукции ремиссии, что может служить показанием для включения ее в 1-ю линию терапии детей, больных ОЛЛ;

— требуется обязательный мониторинг за уровнем аспарагина с целью выявления больных, у которых развивается инактивация ПЭГ-АСП без клинических проявлений;

— антитела к АСП после применения нативной АСП *E. coli* вырабатывались у трех из пяти больных с высоким риском ОЛЛ и только у одного пациента из пяти, получавших ПЭГ-АСП;

— вероятность достижения повторных ремиссий при ОЛЛ зависит от степени элиминации аспарагина и глутамина в сыворотке крови;

— наиболее эффективное дезаминирование аспарагина и глутамина происходило при активности АСП более $0,4-0,7$ МЕ/л у всех детей с ОЛЛ;

— независимо от способа введения ПЭГ-АСП (внутривенно или внутримышечно) полной элиминации аспарагина в ликворе не происходит;

— АСП не проникает через гематоэнцефалический барьер, так как активность АСП ни в одной из проб ликвора не превышала $2,5$ МЕ/л;

— уровень аспарагина в ликворе может поддерживаться изолированно и самостоятельно независимо от его синтеза в печени, а поступление аминокислот, участвующих в синтезе аспарагина, возможно из крови против градиента концентрации.

Л и т е р а т у р а

- Kidd J.G. Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea-pig serum: I. Course of transplanted cancer of various kinds in mice and rats given guinea-pig serum, horse serum or rabbit serum. *J Exp Med* 1953;98:568—82.
- Sobin L.H., Kidd J.G. The incorporation of L-asparagin-14C by lymphoma 6C3HED cells: its inhibition by guinea-pig serum. *Cancer Res* 1966;26(2):208—11.
- Sobin L.H., Kidd J.G. Alterations in protein and nucleic acid metabolism of lymphoma 6C3HED-og cells in mice given guinea-pig serum. *J Exp Med* 1966;123(1):55—74.
- Broome J.D. Antilymphoma activity of L-asparaginase in vivo: clearance rate of enzyme preparations from guinea-pig serum and yeast in relation of their effects on tumor growth. *J Natl Acad Sci U S A* 1965;35:967—74.
- Yellin T.O., Wriston J.C. Purification and properties of guinea-pig serum asparaginase. *Biochemistry* 1966;5:1605—12.
- Mashburn L.T., Wriston J.C. Tumor inhibitory effect of L-asparaginase from *Escherichia coli*. *Arch Biochem Biophys* 1964;105:451—2.
- Asselin B.L., Whitin J.C., Coppola D.J. et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparation. *J Clin Oncol* 1993;11:1780—6.
- Khan A., Hill J.M. Atopic hypersensitivity to L-asparaginase: resistance to immunosuppression. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1971;40(3):463—569.
- Ertel I.J., Nesbit M.E., Hammond D. et al. Effective dose of L-asparaginase for induction of remission in previously treated children with acute lymphoblastic leukemia: a report from Childrens Cancer Study Group. *Cancer Res* 1979;39(10):3893—6.
- Albertsen B.K., Schroder H., Ingerslev J. et al. Comparison of intramuscular therapy with Erwinia asparaginase and asparaginase Medac: pharmacokinetics pharmacodynamics, formation of antibodies and influence on coagulation system. *Br J Hematol* 2001;96(5):983—90.
- Albertsen B.K., Jacobsen P., Schroder H. et al. Pharmacokinetics of Erwinia asparaginase after intravenous and intramuscular administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;48(1):77—82.
- Albertsen B.K., Schroder H., Jacobsen P. et al. Monitoring of Erwinia asparaginase therapy in childhood ALL in the Nordic countries. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:433—7.
- Sallan S.E., Hitchcock-Bryan S., Gelberg R. et al. Influence of intensive asparaginase in treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1983;43(11):5601—7.
- Abshire T.C., Pollock B.H., Billet A.L. et al. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 2000;96(5):1709—15.
- Hawkins D.S., Park J.R., Thomson B.G. et al. Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5335—41.
- Holcenger J.S., Teller D.C. Physical properties of antitumor glutaminase-asparaginase from *Pseudomonas* 7A. *J Biol Chem* 1976;251(17):5375—80.
- Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P. et al. Randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Study Group. *Blood* 2002;99(6):1986—94.
- Panosyan E.H., Seibel N.L., Gaynon P.S. et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in childhood in higher risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(4):217—26.
- Asselin B.L., Whitin J.C., Coppola D.J. et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol* 1993;11(9):1780—6.
- Boos J., Werber G., Ahlke E. et al. Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children with different asparaginase preparations. *Eur J Cancer* 1996;32A(9):544—50.
- Ahlke E., Nowak-Gottl U., Schultze-Westhoff P. et al. Dose reduction of asparaginase under pharmacokinetic and pharmacodynamic control during induc-

tion therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Br J Hematol 1997;96:675—81.

22. Muller H.J., Loning L., Horn A. et al. Pegilated asparaginase (Oncaspar™) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. Br J Hematol 2000;110:379—84.

23. Vieira Pinheiro J.P., Ahlke E., Nowak-Gottl U. et al. Pharmacokinetic of dose adjustment of Erwinia asparaginase in protocol II of the pediatric ALL/NHL-BFM treatment protocols. Br J Hematol 1999;104:313—20.

24. Vieira Pinheiro J.P., Muller H.J., Schwabe D. et al. Drug monitoring of low dose PEG-asparaginase (Oncaspar™) in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL). Br J Hematol 2001;113:115—9.

25. Muller H.J., Beier R., da Palma J.C. et al. PEG-asparaginase (Oncaspar™) 2,500 U/m² BSA in re-induction and relapse treatment of the ALL/NHL-BFM proto-

cols. Cancer Chemother Pharmacol 2002;49:149—54.

26. Gaynon P.S., Harris R.E., Stram S.O. et al. Asparagine (ASN) depletion and treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) after an early marrow relapse: a Children's Cancer Group trial (CCG-1941) [abstract]. Blood 1999;94(10 Suppl 1):628a.

27. Panosyan E., Avramis I.A., Seibel N.L. et al. Glutamine (Gln) deamination by asparaginases (ASNases) in children with high risk acute lymphoblastic leukemia (HR ALL), (CCG-1961 study) [abstract]. Blood 2002;100:759A.

28. Avramis V.I., Panosyan E.H. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic relations of asparaginase formulations the past, the present and recommendations for the future. Clin Pharmacokinet 2005;44(4):367—93.

29. Vieira Pinheiro J.P., Wenner K., Escherich G. et al. Serum asparaginase activities and asparagine concentrations in the cerebrospinal fluid after a single infu-

sion of 2,500 U/m² PEG asparaginase in children with ALL treated according to protocol COALL-06-97. Pediatr Blood Cancer 2006;46:18—25.

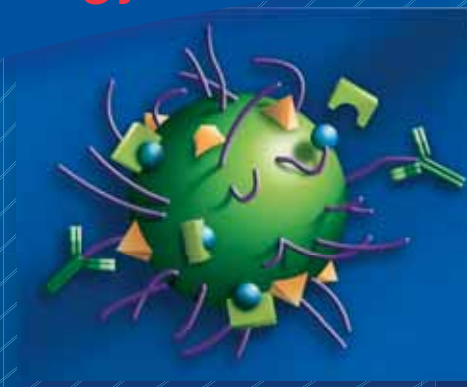
30. Rizzari C., Zucchetti M., Conter V. et al. L-Asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. Erwinia C or E. coli L-asparaginase as the first exposure. Ann Oncol 2000;11(2):189—93.

31. Avramis V.I., Senser S., Periclou A.P. et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. Blood 2002;99:1986—94.

32. Appel I.M., Pinheiro JPV., den Boer M.K. et al. Lack of asparagines depletion in the cerebrospinal fluid after one intravenous dose of PEG-asparaginase: a window study at initial diagnosis of childhood ALL. Leukemia 2003;17:2254—6.

medac
hematology

Онкаспар
Аспарагиназа
медак



Базовые компоненты в терапии ОЛЛ у детей и взрослых

Эксклюзивный представитель в России

Дистрибьюторы

ТИРУФАРМ

Москва,
Сходненский тупик,
4, офис 310
тел/факс: (495) 411-64-39

БИОТЕК

Москва,
ул. Хованская, д. 22
тел: (495) 780-03-82;
факс: (495) 683-29-10

ФАРМЛАЙН

Москва,
ул. Адмирала Макарова, д. 10
тел/факс: (495) 234-07-04,
459-18-46

ВЛИЯНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.В. Птушкин

Отделение общей онкологии ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва

Ключевые слова: тромбоз, опухоль, гепарин, VEGF

Взаимосвязь между раком и тромбозом впервые была отмечена в лекции А. Труссо, изданной в 1865 г. [1]. Дальнейшие исследования позволили расшифровать многие механизмы, вовлеченные в эту двустороннюю взаимосвязь. С одной стороны, рак определяет формирование хронической активации свертывания за счет продукции опухолевыми клетками прокоагулянтных субстанций (тканевого фактора свертывания, цистеиновой транспептидазы и др.) [2, 3], а также в связи с сопутствующими ятрогенными воздействиями, повышающими тромботическую готовность (оперативные вмешательства, химио- и гормонотерапия) [4–6]. Активность системы свертывания также играет важную роль в прогрессии опухоли. По некоторым данным, наличие венозной тромботической болезни (тромбозы глубоких вен голени/тромбозы легочной артерии) у госпитализированных больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода в 2 раза в сравнении с таковым у пациентов со сходной распространенностью рака, но не имеющих тромботических осложнений [7]. При этом увеличение смертности в группе больных с тромботическими осложнениями не объясняется только высоким риском фатальных тромбозов. Наличие маркеров активации свертывания в крови онкологических больных является отрицательным фактором прогноза даже в отсутствие тромбоза [8]. Также известно, что длительная активация системы свертывания у пациентов без рака увеличивает вероятность возникновения опухолей, особенно желудочно-кишечного тракта [9].

В последние десятилетия накапливаются данные клинических исследований, свидетельствующие о том, что применение антикоагулянтов у онкологических больных может замедлять прогрессирование опухоли и увеличивать выживаемость независимо от антитромботического эффекта [10, 11]. Гипотеза о воздействии антикоагулянтов на опухоль базируется, в частности, на значительном количестве экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что эти препараты (особенно гепарины) могут влиять на пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, метастазирование и чувствительность к противоопухолевым препаратам [12, 13].

Гепарины способны тормозить пролиферацию клеток рака, снижая экспрессию протоонкогенов (c-fos, c-myc) и ингибируя фосфорилирование киназ [14]. Также гепарины, особенно низкомолекулярные (НМГ), могут взаимодействовать с факторами роста, препятствуя их контакту с рецепторами. Важным условием прогрессии опухоли является формирование новых сосудов, или неоангиогенез. Неоангиогенез — многоступенчатый процесс, включающий пролиферацию эндотелиальных клеток, их миграцию, разрушение экстрацеллюлярного матрикса и образование новых капиллярных структур. НМГ

снижают активность сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), определяющего пролиферацию эндотелия [15]. Дополнительно гепарины могут тормозить ангиогенез, повреждая образование фибринового матрикса, необходимого для создания новых сосудов [16]. Кроме того, гепарины снижают экспрессию тканевого фактора, который, в свою очередь, повышает продукцию эндотелиального фактора роста клетками рака [17]. Развитие метастазов также может тормозиться при назначении нефракционированных НМГ за счет блокады адгезивных молекул (селектинов) опухолевых клеток, препятствующих тесному контакту циркулирующих опухолевых клеток с эндотелием сосудов отдаленных органов [18, 19]. Метастазы после введения клеток опухоли животным, получающим гепарины, образуются значительно реже [20, 21]. Недавно опубликованы данные об ингибиторном влиянии гепаринов на резистентность опухоли к цитостатикам, обусловленную экспрессией гена множественной лекарственной устойчивости [22].

Все вышеперечисленные и многие другие механизмы взаимосвязи свертывающей системы и опухоли создают теоретические предпосылки применения антикоагулянтов в онкологии. Насколько перспективно это направление, вопрос дискуссионный.

Клинические исследования

Клинический эффект многих препаратов, влияющих на различные звенья процессов коагуляции, оценивался в том числе и с точки зрения возможного влияния на опухолевое развитие и метастазирование. Использование нефракционированных гепаринов (НФГ) с последующим назначением варфарина у больных с обструкцией нижней полой вены, получавших радиотерапию по поводу рака легкого, несколько увеличивало выживаемость [23]. В другом исследовании применение НФГ совместно с цитостатиками у больных с мелкоклеточным раком легкого сопровождалось увеличением числа полных ремиссий [24]. В начале 1990-х годов при лечении тромбозов и тромбозов в онкологии начинают использовать НМГ. Препараты этой группы как минимум не уступают по эффективности НФГ, но гораздо удобнее в применении, так как не требуют мониторинга контроля системы свертывания. В нескольких ретроспективных исследованиях было показано преимущество НМГ над НФГ в выживаемости онкологических больных. Одно из первых исследований Р. Prandoni и соавт. [25] показало, что применение НМГ у пациентов с опухолями и тромбозом сопровождается значительно меньшей 3-месячной летальностью в сравнении с НФГ (6,7% против 33,3%). Результаты этого ограниченного по объему исследования попытались подтвердить R. Hettiarachchi и соавт. [26] и M. Gould и соавт. [27], обобщив данные наблюдения более 600 пациентов с раз-

личными опухолями. Летальность в течение 3 мес для группы НМГ составила 15 % (46 из 306), а для НФГ — 22% (71 из 323). Вероятность смерти больных, получавших НМГ, была снижена более чем на треть и составила 0,61 по отношению к получавшим НФГ (95% доверительный интервал — ДИ — 0,40—0,93). Несмотря на статистически значимое увеличение 3-месячной выживаемости для всей группы получавших НМГ, для отдельных нозологий (рак молочной железы, рак легкого) положительного эффекта выявлено не было [26, 27]. Возможно, это связано с малочисленностью наблюдений (20—30 пациентов). Интересно, что различия в выживаемости не сопровождались различиями в частоте повторных, в том числе летальных тромботических осложнений и кровотечениях. Это позволяет предположить у НФГ наличие некоторых не связанных с коагуляцией крови механизмов влияния на опухолевую прогрессию. Рассматривая эти механизмы, необходимо представить различия в химической структуре гепаринов обоих типов.

С химической точки зрения все гепарины представляют собой цепочки полимеров гликозамоногликанов, включающих остатки D-гликозамина и уроновой (гликуроновой или идуриновой) кислоты. НФГ представлены смесью полисахаридных цепей с молекулярной массой от 3 до 30 кД, и большая их часть — молекулы с массой более 15 кД. НМГ — это продукт контролируемого ферментного расщепления крупных молекул с получением цепей с массой около 5000 Д. Препараты несколько различаются в своей способности инактивировать тромбин и фактор Ха. НФГ одинаково активно блокируют и фактор Ха, и тромбин, в то время как НМГ обладают преимущественной активностью в отношении фактора Ха. Клиническая значимость этого различия неясна. С другой стороны, уменьшение размера и стандартизация молекул НМГ позволяют им оказывать более предсказуемое антикоагулянтное действие благодаря лучшей биодоступности и независимому от введенной дозы клиренсу [28]. Стабильный антикоагулянтный эффект позволяет назначать препараты этой группы в стандартных дозировках без лабораторного контроля свертывания.

Изменение размеров молекул гепаринов повлекло также изменение некоторых их биологических свойств, не связанных с блокадой коагуляции. В частности, ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток (неоангиогенез) в максимальной степени проявлялось при величине молекул в диапазоне 3—6 кД и практически исчезало у молекул с массой более 12 кД [29]. В другом исследовании было отмечено различие в формировании структуры фибринового матрикса, сопровождавшееся значимым торможением формирования сосудистых тубулярных структур НМГ, но не НФГ [30]. Фрагменты гепаринов, содержащие менее 18 сахаридных остатков, способны тормозить взаимодействие VEGF с его рецептором на эндотелиальных клетках, а молекулы, включающие менее 10 остатков, снижают биологическую активность основного фактора роста фибробластов (bFGF), также способствующего неоангиогенезу [31]. Эти данные могут служить теоретическими предпосылками использования антикоагулянтов, в частности, НМГ у пациентов с неоплазиями как с тромбозами, так и без. Анализ результатов крупных контролируемых клинических исследований не исключает такую возможность.

Анализ общей выживаемости в контролируемых исследованиях по применению антикоагулянтов при лечении и вторичной профилактике тромбозов у онкологических больных

Больные с неоплазиями, у которых возникают тромбозы и тромбоэмболии, имеют крайне высокий риск рецидивов этих осложнений, и им часто проводят длительную вторичную противотромботическую профилактику. При этом в остром периоде применяют гепарин, а в дальнейшем на несколько месяцев назначают непрямые антикоагулянты перорально. Эта методика хорошо зарекомендовала себя у больных, не имеющих опухолей с высоким риском тромбозов, например, после ортопедических операций на тазобедренном суставе. В то же время у онкологических больных общая эффективность противотромботической профилактики, как правило, ниже, а частота геморрагических осложнений выше, чем у больных в общей популяции. Кроме того, терапия непрямыми антикоагулянтами может осложняться лекарственными взаимодействиями, а рвота, нарушение питания и опухолевое или метастатическое поражение печени приводят к непредсказуемым колебаниям концентрации этой группы препаратов. Альтернативой непрямым коагулянтам могут стать НМГ. Эта группа препаратов характеризуется благоприятным профилем лекарственных взаимодействий и может эффективно применяться у больных с резистентностью к терапии антивитаминами К.

Недавно были опубликованы результаты контролируемого исследования по сравнению эффективности длительного профилактического назначения НМГ (дальтепарин) или антивитаминов К (варфарин) у больных с солидными и гематологическими новообразованиями и тромбозами глубоких вен голени и/или тромбоэмболией легочной артерии. Из включенных 676 пациентов 338 получали дальтепарин и 338 — пероральные антикоагулянты на протяжении 6 мес. Группы больных были уравновешены по факторам риска. Вероятность развития тромботического осложнения в течение 6 мес была на 52% ниже в группе дальтепарина, составив 9% против 17% в группе антивитаминов К. Риск геморрагических осложнений был сопоставим в обеих группах. Смертность в течение 6 мес принципиально не различалась, составив 39% для дальтепарина и 41% для варфарина [32]. Авторы продолжили наблюдение за больными в течение полугода после окончания исследования и отметили, что если смертность в подгруппах пациентов, имевших метастазы на момент тромбоза, была сопоставима — 69 и 72% (относительный риск — ОР — 1,1; 95% ДИ 0,87—1,4; $p=0,46$), то смертность пациентов без метастазов в эти сроки была почти вдвое ниже в группе дальтепарина [33]. Год пережили 36% больных, получавших гепарин, и 20% получавших альтернативную схему лечения (ОР 0,50; 95% ДИ 0,27—0,95; $p=0,03$).

Применение НМГ у больных с распространенными опухолями без тромбозов

Чтобы проверить гипотезу о положительном влиянии НМГ на выживаемость пациентов с опухолью, было проведено 2 контролируемых исследования. В первое исследование были включены 385 больных с различными распространенными опухолями, не имеющих клинических проявлений тромботической болезни, которые были рандомизированно разделены на 2 группы для применения дальтепарина в дозе 5000 ед 1 раз в сутки или пла-

цебо на протяжении 1 года. Расчетная выживаемость пациентов в течение 1, 2 и 3 лет составила 46, 27 и 26% для группы получавших гепарин и 41, 18 и 12% для группы плацебо ($p=0,19$). Дополнительно был проведен анализ выживаемости среди больных, проживших более полутора лет (55 в группе гепарина и 47 в группе плацебо). У этих больных общая выживаемость в течение двух и трех лет была значимо выше в группе дальтепарина (78% против 55% и 60% против 36%; $p=0,03$). Частота тромбозов (2,4 и 3,3%) и кровотечений (4,7 и 2,7%) в группах дальтепарина и плацебо значимо не различались [34].

Второе исследование, построенное по сходной схеме, отличалось длительностью назначения НМГ, которое было сокращено до 1,5 мес. Из 302 пациентов с местнораспространенными или метастатическими формами солидных опухолей 148 были распределены в группу надропарина (0,6 мл 1 раз в день 2 нед и 0,3 мл 1 раз в день еще 4 нед) и 154 — в группу плацебо. Больные наблюдались в течение 1 года. ОР смерти пациентов, получавших надропарин, в течение 1 года составил 0,75 (95% ДИ 0,59—0,96; $p=0,021$), т.е. был на четверть ниже, чем в группе сравнения. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 8,0 мес против 6,6 мес в группе плацебо. Массивные кровотечения имели место у 3% больных, получавших гепарин, против 1% в группе плацебо ($p=0,12$). До начала лечения исследователями была выделена подгруппа с хорошим прогнозом (пациенты, которые на момент включения имели шанс прожить более 6 мес). Анализ выживаемости этих пациентов показал, что, как и в предыдущем исследовании, назначение гепарина более значимо продлевало их жизнь. ОР смерти в группе надропарина при хорошем прогнозе составил 0,64 (95% ДИ 0,45—0,9; $p=0,021$), а медиана выживаемости — 15,4 мес среди получавших гепарин против 9,4 мес в группе плацебо. Для оставшейся группы с меньшей продолжительностью жизни назначение гепарина также снижало риск смерти (ОР 0,88), но статистически незначимо [35].

В одноцентровом исследовании клиники Мэйо не удалось выявить положительного влияния гепаринов на выживаемость больных с распространенными опухолями. В группе из 138 пациентов, разделенных на получение НМГ или плацебо, смертность в течение года значимо не различалась. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 7,3 мес против 10,5 мес в группе сравнения ($p=0,46$). Частота тромбоэмболий составила 6% в группе гепарина против 7% в группе сравнения, а жизнеопасные кровотечения развивались парадоксально чаще в группе плацебо (7% против 3%). К недостаткам исследования следует отнести небольшой объем и методологические погрешности — оно начиналось как двойное слепое, но в связи с медленным набором было переведено в открытое [36].

Применение НМГ вместе с химиотерапией

Представляет интерес исследование по адъювантному применению НМГ вместе с цитостатиками при различных опухолях. Известно, что мелкоклеточный рак легкого достаточно часто сопровождается активацией системы свертывания с развитием тромботических осложнений. Было проведено рандомизированное исследование, направленное на выявление роли добавления НМГ к цитостатикам при лечении мелкоклеточного рака легкого. 84 больных были рандомизированно разделены

на проведение химиотерапии циклофосфамидом, эпирубицином и винкристином с добавлением дальтепарина в дозе 5000 ед однократно на протяжении 18 нед или только химиотерапии [37]. Общий ответ был достигнут у 69,2% в группе получавших дальтепарин и у 42,5% получавших только цитостатики ($p=0,07$). Медиана времени до прогрессирования составила для групп химиотерапии плюс дальтепарин и химиотерапии 10,0 и 6,0 мес соответственно ($p=0,01$); медиана общей выживаемости — 13,0 и 8,0 мес ($p=0,01$). Улучшение выживания отмечалось у больных как с распространенной, так и с ограниченной опухолью. Токсичность экспериментального применения гепарина была минимальной, и фатальных исходов в период лечения не наблюдалось. Аналогичные данные были получены также в контролируемом исследовании у больных раком поджелудочной железы, получавших химиотерапию гемцитабином и цисплатином с добавлением НМГ или плацебо. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были значимо выше в группе, получавшей дополнительно гепарин.

Профилактическое назначение антикоагулянтов

В крупном скандинавском исследовании 902 взрослых пациента без опухоли после первого эпизода тромбоза/тромбоэмболии получали непрямые антикоагулянты с целью вторичной профилактики. Половина из них получала варфарин 6 нед, а другая половина — 6 мес. При медиане наблюдения более 8 лет рак развился у 13% пациентов. При этом у больных, длительно получавших антикоагулянтную терапию, он возникал достоверно реже (в 1,5 раза; 10,3% против 15,8%) [38].

Заключение

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что применение антикоагулянтов, в частности НМГ, может оказывать тормозящее действие на развитие опухоли. Это определяется как возможностью антипролиферативного эффекта за счет ингибирования некоторых протоонкогенов и связывания факторов роста, так и антиангиогенного за счет торможения формирования ангиогенного матрикса (фибриновых структур) и предотвращения активации протеаз коагуляционного каскада (в первую очередь тромбина), способствующего повышению продукции VEGF. Кроме того, гепарины, взаимодействуя с молекулами адгезии, способны тормозить метастазирование опухолей.

Клинические исследования в какой-то мере подтверждают эти данные. В ряде работ отмечено снижение смертности в группе больных с распространенными опухолями, нечувствительными к химиотерапии, в случае назначения НМГ. Этот эффект выявлен в том числе и у больных, не имевших тромбозов, и не сопровождался значимыми различиями в числе тромботических осложнений в дальнейшем, что могло бы объяснить различие в общей выживаемости.

Несмотря на полученные результаты, остается много вопросов. Один из них связан с положительным влиянием гепаринов на выживаемость спустя месяцы и годы после их отмены. Не до конца понятно, почему в некоторых исследованиях отмечено резкое различие в выживаемости между больными, получавшими НМГ и НФГ. Также вопросом будущего остается организация исследований по применению НМГ в подгруппах онкологических больных с хорошим прогнозом — без метастазов или с ожидаемой продолжительностью жизни более 1,5 года.

Л и т е р а т у р а

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: A. Trousseau (ed). Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Paris, Bailliere; 1865. p. 654—712.
2. Kakkar A.K., DeRuvo H., Chinswanqtanakul V. et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* 1995;346(8981):1004—5.
3. Kakkar A.K., Chinswangwatanakul V., Tebbutt S. et al. A characterization of the coagulant and fibrinolytic profile of human pancreatic carcinoma cells. *Haemostasis* 1998;28:1—6.
4. Luzzato G., Schafer A.L. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990;17:147—59.
5. Francis J.L. Haemostasis and cancer. *Med Lab Sci* 1989;46:331—46.
6. Decensi A., Maisonneuve P., Rotmensz N. et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention. *Circulation* 2005;111(5):650—6.
7. Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846—50.
8. Beer J.H., Haerberli A., Vogt A. et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Thromb Haemost* 2002;88:745—9.
9. Miller G.J., Bauer K.A., Howarth D.J. et al. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J Thromb Haemost* 2004;2:2107—14.
10. Green D., Hull R.D., Brant R., Pineo G.F. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; 339:1476.
11. Ginsberg J.S. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996;100:269—77.
12. Zacharski L.R., Ornstein D.L., Mamourian A.C. Low-molecularweight heparin and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(Suppl 1):69—77.
13. Bobek V., Kovarik J. Antitumor and antimetastatic effect of warfarin and heparins. *Biomed Pharmacother* 2004;58:213—9.
14. Wang A., Templeton D.M. Inhibition of mitogenesis and c-fos induction in mesangial cells by heparin and heparan sulfates. *Kidney Int* 1996;49(2):437—48.
15. Folkman J., Weisz P.B., Joullie M.M. et al. Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 1989;243:1490—3.
16. Collen A., Koolwijk P., Kroon M.E., van Hinsbergh V.W.M. The influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules. *Angiogenesis* 1998;2:153—65.
17. Mousa S.A., Mohamed S. Inhibition of endothelial cell tube formation by the low molecular weight heparin, tinzaparin, is mediated by tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2004;92:627—33.
18. Wahrenbrock M., Borsig L., Le D. et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas *J Clin Invest* 2003;112(6): 853—62.
19. Biggstaff J.P., Seth N., Amirkhosravi A. et al. Soluble fibrin augments platelet/tumor cell adherence in vitro and in vivo and enhances experimental metastasis. *Clin Exp Metastasis* 1999;17:723—90.
20. Clifton E.E., Agostino D. Factors affecting the development of metastatic cancer. *Cancer* 1962;15:276—83.
21. Lee A.E., Rogers L.A., Jeffery R.E., Longcroft J.M. Comparison of metastatic cell lines derived from a murine mammary tumour, and reduction of metastasis by heparin. *Clin Exp Metastasis* 1988;6:463—71.
22. Angelini A., Di Febbo C., Ciofani G. et al. Inhibition of P-Glycoprotein-mediated multidrug resistance by unfractionated heparin: a new potential chemosensitizer for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2005;4:313—7.
23. Ghosh B.C., Clifton E.E. Malignant tumors with superior vena cava obstruction. *N Y State J Med* 1973;73:283—9.
24. Lebeau B., Chastang C.L., Brechot J.M. Subcutaneous heparin treatment increases complete response rate and overall survival in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1991;7 (Suppl):129—34.
25. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992;339(8791):441—5.
26. Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M., Ginsberg J. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999;82(2):947—52.
27. Gould M., Dembitzer A.D., Doyle R.L. et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800—9.
28. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(Suppl):64S—94S.
29. Khorana A.A., Sahni A., Altland O.B. et al. Heparin inhibition of endothelial cell proliferation and organization is dependent on molecular weight arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2003;23(11):2110—5.
30. Collen A., Smorenburg M., Peters E. Unfractionated and low molecular weight heparin affect fibrin structure and angiogenesis in vitro. *Cancer Res* 2000;60:6196—200.
31. Castelli R., Porro F., Tarsia P. The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties. *Vasc Med* 2004;9(3):205—13.
32. Lee A.Y.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146—53.
33. Lee A.Y.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23:2123—9.
34. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22:1944—8.
35. Klerk C.P.W., Smorenburg S.M., Otten H.M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:2130—5.
36. Sideras K., Shaefer P.L., Okuno S.H. et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clinic Proc* 2006;81(6):758—67.
37. Altinbas M., Coskun H.S., Er O. et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004;2:1—6.
38. Schulman S., Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism: duration of anticoagulation trial. *N Engl J Med* 2000;342:1953—8.
39. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S—400S.
40. Büller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):401S—428S.

КАНДИДОЗ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

В.Б. Ларионова¹, Д.А. Быков²¹РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ²Кафедра онкологии ФППК ММА им. И.М. Сеченова**Ключевые слова:** инвазивный кандидоз, факторы риска, признаки, лечение

В последние годы в целом ряде публикаций подчеркивается возрастающая роль грибковых инфекций как причины тяжелых осложнений и смерти у пациентов с иммунодефицитными состояниями [1–6]. Частота грибковых инфекций высока и среди пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [2, 3, 6, 7], у больных после трансплантации костного мозга (особенно от не полностью совместимых или неродственных доноров) и достигает 50% [8]. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, также отмечается увеличение частоты возбудителей микотических инфекций с 5% в 1970-е годы до 30% за 2005–2006 гг. (табл. 1).

Среди всех дрожжевых грибов самой частой причиной колонизации и инфекции у больных с иммунодефицитными состояниями являются представители рода *Candida* [2, 9–16]. Инвазивные кандидозы составляют до 10–15% всех нозокомиальных инфекций, и *Candida* входит в число 10 наиболее часто выявляемых патогенов в клинике. Заболеваемость кандидозом у больных гемобластозами может достигать 10–30%, и эти пациенты составляют главную группу риска. Инвазивный кандидоз характеризуется тяжестью клинических проявлений и летальностью от 30 до 70%. [8, 17]. Хронический диссеминированный кандидоз с поражением печени и селезенки встречается почти у 7% всех больных лейкемией.

Грибы занимают 3–4-е место среди всех штаммов по частоте выделения из гемокультуры, а общая смертность при кандидемии составляет 40% [18]. При анализе показателей смертности в зависимости от вида патогена показано, что при инфекциях, вызванных *C. glabrata* и *C. tropicalis*, летальность выше, чем при инфекциях, вызванных *C. parapsilosis* и *C. albicans* [19, 20].

Грибы выходят на 2-е, а в ряде клиник — на 1-е место среди возбудителей внутрибольничных инфекций. Эта тенденция наблюдается и в РОНЦ им. Н.Н. Блохина: в 2004–2005 гг. в структуре возбудителей инфекций во всех отделениях грибы составляли 79%, бактерии — 21%, в отделении химиотерапии гемобластозов — 64 и 36% соответственно.

Необходимо отметить изменение эпидемиологии возбудителей грибковых инфекций. В течение многих лет среди дрожжевых грибов ведущим патогеном микозов были *C. albicans* (80–86%). Сейчас на их долю приходится менее 50%. Все чаще определяются *C. non-albicans*: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* [10, 13, 21–27]. Проведенная в Северной Америке программа эпидемиологического надзора за грибами рода *Candida* показала, что самым частым патогеном явилась *C. albicans* (54%), далее следуют *C. glabrata* (16%), *C. parapsilosis* (15%), *C. tropicalis* (8%), *C. krusei* (2%) [6, 13]. Частота *C. tropicalis* может достигать 30% и определяется при катетерассоциированных инфекциях, а также у трети больных с нейтропенией. *C. parapsilosis* отличается способностью вызывать эндокардит. В последние годы описаны случаи кандидоза, обусловленные *C. inconspicua*,

C. guilliermondii, *C. catenulata*, *C. sake* (11, 28, 29). Нет сомнений, что с течением времени перечень «новых возбудителей» микозов будет увеличиваться. Одновременно с расширением спектра возбудителей микотических инфекций возрастает число штаммов грибов *C. non-albicans*, резистентных к системным антимикотическим препаратам [3, 5, 30, 31].

Таблица 1. Соотношение возбудителей инфекций по годам (в %)

Возбудители	1969	1987	2005
Грамположительные	71	42	47
Грамотрицательные	27	47	32
Грибы	2	11	21

Исследование, проведенное Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC), показало, что на долю кандидемии, вызванной *C. non-albicans*, в Европе пришлось 30% (27/90) эпизодов у пациентов с солидными опухолями и 64% (101/159) эпизодов у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями ($p < 0,001$; рис. 1). Важными факторами, влияющими на развитие кандидемии, вызванной *Candida non-albicans*, были противогрибковая профилактика, тип основного заболевания и связанная с ним иммуносупрессия. Аналогичные данные получены в США у пациентов после трансплантации костного мозга. Профилактика флуконазолом вызвала у них снижение общей частоты кандидозов, но у 90% этих пациентов возбудителями кандидемии оказались *Candida non-albicans* [15].

Эта тенденция отмечена и при анализе таксономической структуры грибковой инфекции в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (табл. 2).

Важными факторами риска при развитии кандидоза являются следующие [63]:

- колонизация кандиды;
- центральные венозные катетеры;
- антибиотики широкого спектра действия;
- кортикостероиды и другие иммуносупрессоры;
- цитостатические препараты;
- нейтропения;
- мукозит, индуцированный химио-/лучевой терапией;
- операции на желудочно-кишечном тракте (ЖКТ);
- ожирение;
- гемодиализ;
- мочевые катетеры.

Интересные данные получены в 4-летнем ретроспективном исследовании в M.D. Anderson Cancer Center (Хьюстон, Техас, США). Изучены 476 историй болезни пациентов, у которых один или несколько раз был получен положительный результат посева крови на грибы ро-

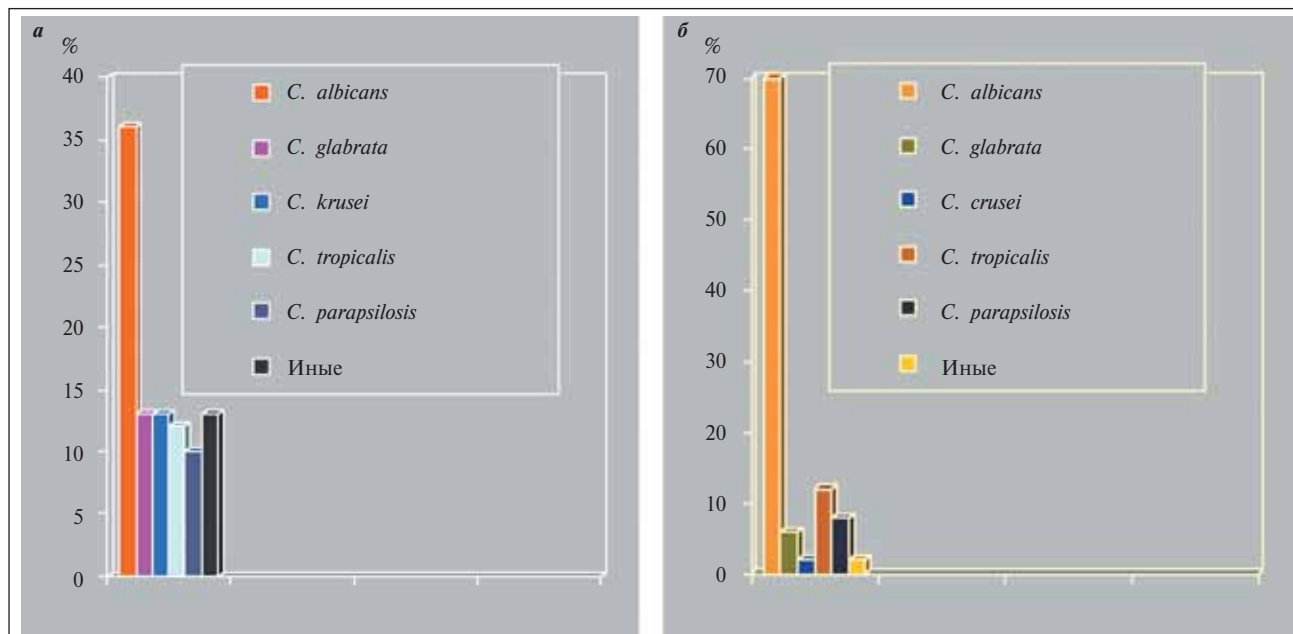


Рис. 1. Этиология кандидемий при гемобластозах (а; n=159) и солидных опухолях (б; n=90) [EORTC]

да *Candida*. Для идентификации факторов риска в каждой группе отдельно анализировали данные о пациентах с нейтропенией и без нее [32]. Оценивали следующие факторы риска:

- лечение антибиотиками широкого спектра действия в предшествующие 2 нед;
- лечение кортикостероидами в дозе, эквивалентной 20 мг преднизолонa в сутки и более, на протяжении более 30 дней или в кумулятивной дозе, эквивалентной 700 мг преднизолонa, в предшествующие 30 дней;
- абдоминальное хирургическое вмешательство в предшествующие 2 мес;
- наличие другой подтвержденной инфекции за 1 нед до или в течение 1 нед после выявления кандидемии;
- применение усиленного парентерального питания или цитотоксической химиотерапии в предшествующие 30 дней.

Документировали также:

- противогрибковую профилактику в любой дозе в предшествующие 3 дня;
- использование центральных внутрисосудистых катетеров;
- наличие нейтропении (<1000 нейтрофилов в 1 мм^3) в любое время в течение эпизода грибковой инфекции.

Обе группы были сходны по частоте сопутствующей негрибковой инфекции и применения катетеризации центральных вен, но различались по ряду важных параметров. Кандидемия регистрировалась чаще у пациентов с нейтропенией, которые получали антибиотики широкого спектра действия, кортикостероиды или химиотерапию. Это были больные с лейкозами, лимфомами, множественной миеломой или после процедуры трансплантации костного мозга. Наоборот, у пациентов без нейтропении случаи кандидемии скорее ассоциировались с усиленным парентеральным питанием и абдоминальными хирургическими вмешательствами [32].

Кандидоз является прежде всего эндогенной инфекцией. Все виды *Candida*, вызывающие инфекции у челове-

ка, входят в состав нормальной микрофлоры рта, влагалища, толстой кишки и выявляются у 30—60% здоровых людей при посевах слизистых этих областей [33—36].

Инвазия *Candida* наиболее часто происходит через поврежденный эпителий кишечника. При подобном варианте диссеминации наблюдается поражение грибами печени, селезенки (отсюда название «гепатолиенальный диссеминированный кандидоз») и редко легких. Вторичная диссеминация происходит в системе воротной вены и поэтому носит ограниченный характер. Лечение антибиотиками широкого спектра и их комбинациями приводит к повышению частоты кандидозной колонизации в среднем на 20%. Помимо перечисленных факторов к колонизации слизистых предрасполагает сахарный диабет. Однако колонизация слизистых в развитии инвазивного кандидоза имеет значение только при наличии главного патогенетического фактора — неэффективности фагоцитоза. В настоящее время доказано (у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом), что без значительного снижения числа и функции нейтрофилов инвазивный кандидоз и другие оппортунистические микозы не развиваются [12, 16, 37, 38].

Изложенная выше последовательность колонизации, инвазии и диссеминации наиболее часто наблюдается у больных с гематологическими злокачественными новообразованиями при развитии нейтропении [16, 38].

Первичный, или «острый» диссеминированный кандидоз, развивается при попадании возбудителя сразу в большой круг кровообращения, и такие факторы, как лечение антибиотиками и нейтропения, ведущие к колонизации и инвазии, в патогенезе формирования диссеминированного кандидоза являются необязательными. При диссеминированном кандидозе приобретают значение экзогенные источники инфекции (первичная диссеминация почти всегда обусловлена ятрогенными факторами). В последнее время участились случаи ятрогенного заражения: через хирургические инструменты при инвазивных диагностических манипуляциях, при загрязнении систем переливания крови, через пищевые продук-

Таблица 2. Таксономическая структура (в %) грибковой инфекции (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2004–2005 гг.)

Возбудитель	Все отделения	Отделение химиотерапии гемобластозов
<i>C. albicans</i>	58,9	61,2
<i>C. glabrata</i>	13,5	11,9
<i>C. tropicalis</i>	3,0	4,6
<i>C. krusei</i>	4,7	3,2
<i>C. parapsilosis</i>	5,7	4,1
Другие	14,2	15

ты, от медицинского персонала, который является носителем возбудителя (руки, полость рта и носа). В условиях стационара входными воротами для кандид могут быть внутрисосудистые катетеры, особенно при длительной постоянной катетеризации. В этих случаях инфицирование катетеров происходит с кожи пациента или через руки медицинского персонала. При этом органами-мишенями для диссеминации грибами становятся почки, сердце, легкие. Циркуляция кандид в крови может продолжаться длительное время, пока не происходят повреждение эпителия и внедрение грибов в органы с образованием небольших абсцессов [10, 21, 34, 38].

Диагностика инвазивного кандидоза сложна. Поставить диагноз только на основании клинических признаков порой невозможно. Следует подчеркнуть, что у пациентов с иммунодефицитными состояниями выраженность и скорость развития клинических проявлений микоза зависят от степени иммуносупрессии, поэтому клинические признаки микоза часто неотличимы от таковых при инфекции, обусловленной бактериальными, вирусными и протозойными возбудителями. Для диагностики инвазивных кандидозов используются следующие методы:

— лучевая диагностика — традиционные рентгенологические (РГ) методики, спиральная компьютерная томография (КТ), мультиспиральная компьютерная томография, компьютерная томография с высоким разрешением;

— культуральные исследования (идентификация грибов до вида) — кровь, мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), аспирация иглой, биопсия;

— серологические исследования;

— гистологическое исследование биоптатов с применением специфических окрасок;

— иммуногистохимическое исследование биоптатов.

Выявление возбудителя в респираторных биосубстратах, биоптатах или крови с помощью микологических исследований или серологических тестов является незамедлительным и обязательным условием успешной диагностики, поскольку:

- признаки заболевания нередко выявляются слишком поздно, а некоторые кандидозы отличаются очень быстрым и агрессивным течением;

- грибы могут быть лишь причиной поверхностной колонизации ротовой полости или верхних дыхательных путей, не вызывая при этом инфекции и не требуя лечения;

- порой получение биосубстратов для исследования затруднено из-за особенностей локализации патоло-

гического процесса или невозможности проведения инвазивных процедур по причине тяжести состояния пациента, патологии гемостаза и т.д.

В клинической практике при диагностике инвазивного кандидоза (ИК) руководствуются следующими критериями:

- доказанный ИК — гистологические и культуральные признаки ИК в биопсийном материале или выявление возбудителя микоза в стерильных в норме биосубстратах (кровь, плевральная,

спинномозговая жидкость и пр.) + КТ/РГ-, МРТ-, УЗИ-признаки ИК;

- вероятный ИК — КТ/РГ-, МРТ-, УЗИ-признаки ИК + выявление возбудителя микоза в нестерильном биосубстрате (БАЛ, аспират придаточной пазухи, мокрота) или КТ/РГ-, МРТ-, УЗИ-признаки ИК + выявление антигена *Candida* в крови;

- возможный ИК — клинические + КТ/РГ-, МРТ-, УЗИ-признаки ИК.

Выделяют следующие формы кандидоза:

- поверхностный, вызывающий поражение кожи и слизистых;

- инвазивный, который включает кандидемию, диссеминированный кандидоз органов (острый и хронический), кандидозное поражение одного органа.

Симптомы ИК не являются специфичными. Лабораторные и клинические признаки ИК следующие [39]:

- стойкая лихорадка или возврат ее на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия;

- выделение грибов рода *Candida* в двух и более посевах, взятых со слизистых, не граничащих между собой;

- наличие очагов деструкции в органах (печень, селезенка и др.) размерами до 2 см, выявляемых при УЗИ и КТ;

- скудные клинические признаки при пневмонии — сухой кашель, при аускультации хрипов нет;

- при КТ легких — множественные мелкие очаги, расположенные по периферии;

- признаки кандидозного эндофтальмита (выявление на глазном дне очагов желтоватого или белого цвета);

- выделение культуры грибов рода *Candida* в посевах крови или иных стерильных биологических жидкостях;

- выявление псевдомицелия в биоптатах;

- наличие очагов-отсевов на коже, характерных для диссеминированного кандидоза (отдельные папулезного характера образования размерами 0,3–0,6 см розовато-красноватого цвета), при гистологическом и культуральном (посев биоптата) исследовании которых выявляются грибы;

- положительные серологические тесты.

Проявления гематогенной диссеминации *Candida spp.* разнообразны — от септического шока до лихорадки в отсутствие других симптомов. Причина обычно выясняется позже, при появлении метастатических абсцессов в различных органах. Всем больным с фунгией для исключения кандидозного эндофтальмита показана офтальмоскопия. Изменения сетчатки становятся видимы-

ми в первые 2 нед. В половине случаев поражение одностороннее. Нечеткость зрения, скотома, боль в глазу могут оставаться незамеченными на протяжении недель, особенно у больных с угнетенным сознанием. Сначала на глазном дне появляется экссудат, впоследствии возможны абсцесс стекловидного тела, отслойка сетчатки, гипопион. Поражение глаз в большинстве случаев наблюдается у больных без нейтропении [33, 34].

Напротив, кандидозное поражение печени и селезенки у больных гемобластозами встречается, как правило, в период восстановления гемопоэза после глубокой нейтропении. Для этой формы инфекции (хронический диссеминированный кандидоз) характерны лихорадка, умеренное повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке и мелкие множественные абсцессы в печени, селезенке и почках, выявляемые при УЗИ, МРТ и КТ. В 10% случаев кандидозный сепсис при нейтропении сопровождается поражением кожи (отсевы) в виде мелких папулезных образований розовато-красноватого цвета размерами 0,3—0,6 см. Через некоторое время в центре папул появляются очаги некроза. Нередко только пункционная биопсия кожи позволяет поставить диагноз кандидозного сепсиса. Могут возникнуть метастатические абсцессы в мышцах, причиняющие сильную боль. Безусловно, эти симптомы присутствуют не всегда [39].

У больных с нейтропенией возможен (вторичный) гематогенный занос инфекции в легкие. Это практически единственный механизм развития кандидозной пневмонии. Грибковые пневмонии после химиотерапии у больных гемобластозами выявляются в 1,5—16% случаев [4, 21, 40]. Однако может быть и первичный путь заражения за счет аспирации возбудителя в легкие. ИК легких обычно возникает как внутрибольничная инфекция, встречается относительно редко у больных с факторами риска и составляет 5—20% всех случаев ИК [22].

Своевременная диагностика грибковых поражений легочной ткани в гематологической клинике очень важна, так как позволяет обеспечить адекватную терапию и снизить раннюю летальность. Данные, публикуемые зарубежными авторами, не отражают состояние проблемы в нашей стране, поскольку заболеваемость у нас и за рубежом определяется различиями в эпидемиологической обстановке, тактике использования противомикробных препаратов, режимах профилактики, диагностических подходах. Нет единой точки зрения на патогенную флору. Если, по данным зарубежных авторов, у больных гемобластозами в последние годы преобладают поражения легких грибами *Aspergillus spp.* [4, 14, 40, 41], то в нашей гематологической клинике в большинстве случаев высеваются грибы *Candida spp.*, прогноз и тактика лечения при которых отличаются от аспергиллезных пневмоний. Основными возбудителями инвазивного кандидоза легких являются *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Значительно реже встречаются *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и пр. [42].

Эмпирическая терапия микозов легких в ряде случаев лимитирована токсичностью антимикотических препаратов, их высокой стоимостью, а неэффективность лечения может привести к развитию острой дыхательной недостаточности, смертность при которой у больных гемобластозами колеблется от 38 до 85% [21, 43]. Однако выявление причин грибкового поражения легких представляет собой сложную задачу. Данные о чувствительно-

сти и специфичности методов обследования иммунокомпрометированных больных с микотическими поражениями легких противоречивы. Клинические и рентгенологические признаки неспецифичны и не позволяют отличить кандидозную пневмонию от бактериальной или другой микотической инфекции. Исследователи по-разному оценивают диагностическую значимость рентгенографии. Часть исследователей считают, что рентгенография является информативным методом диагностики микоза легких у больных гемобластозами [18]. Этим данным противоречат результаты другого исследования, согласно которому КТ является более чувствительным методом диагностики кандидозной пневмонии [19, 20, 44]. Особенно сложна диагностика у больных в состоянии агранулоцитоза. У них в течение первых нескольких суток могут не выявляться изменения в легких, пневмония диагностируется только при КТ [19, 21, 45—47]. Основными радиологическими признаками кандидозной пневмонии являются следующие:

- усиление легочного рисунка;
- увеличение лимфатических узлов корней легких и средостения;
- двусторонние фокусы с нечеткими контурами или неоднородной структурой (40%);
- наличие интерстициальных изменений (55%);
- экссудативный плеврит (25%) и эмпиема;
- диффузные мелкоочаговые инфильтраты легких с участками распада (образование полостей);
- участки мелкоочагового строения, напоминающие губку.

Рентгенография и КТ легких позволяют заподозрить ту или иную этиологию легочного поражения, но для окончательного диагноза требуется культуральная верификация возбудителя (бактериологическая, цитологическая или гистологическая). Грибы хорошо растут на простых средах при температуре 25—37°C в виде овальных почкующихся клеток. На специальных средах и в тканях они образуют ветвящиеся трубчатые структуры — нити псевдомицелия, а некоторые из видов — еще и гифы. *C. glabrata*, в отличие от других видов, ни *in vitro*, ни в тканях не образует ни гиф, ни нитей псевдомицелия. *C. albicans* можно отличить от других видов по наличию хламидоспор (крупных, с толстой оболочкой) и формированию ростковых трубочек при инкубации с сывороткой. Окончательно видовую принадлежность грибов устанавливают на основании биохимических свойств [48].

Исследование мокроты для выявления возбудителя нецелесообразно из-за возможной контаминации ее микрофлорой полости рта [49]. Выявление *Candida spp.* при микроскопии и посеве мокроты обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов или глотки и не является свидетельством кандидозной пневмонии (вместе с тем многофокусная поверхностная колонизация дыхательных путей, нередко выявляемая у больных, должна считаться фактором риска развития ИК). Необходимо дифференцировать ИК легких, характеризующийся высокой летальностью, от поверхностного кандидоза трахеи и бронхов, которые значительно более безопасны, а также от колонизации дыхательных путей, обычно не требующей лечения.

Материал для микробиологического исследования может быть получен с помощью защищенной щетки бронхоскопически (введение через биопсийный канал

бронхоскопа щетки в стерильном катетере, которой забирается материал для диагностики из зоны поражения) или «слепым» методом, а также с помощью БАЛ [49]. «Слепая» защищенная методика сравнима по чувствительности и специфичности с бронхоскопическим методом, однако не позволяет проводить прицельный забор материала из наиболее пораженных участков. Отношение к бронхологическим методам для выявления возбудителя микозов в литературе неоднозначно. Существуют сторонники и противники рутинного использования этих методов для диагностики этиологии пневмонии. Нет единой точки зрения на преимущества того или иного метода. Исследования, в которых сравнивались результаты бронхоскопической защищенной щетки с БАЛ, существенных преимуществ того или иного метода не показали [49]. Неоднозначно оценивается и роль БАЛ в диагностике поражений легких у пациентов с заболеваниями системы крови [50]. Нет единого мнения о времени его выполнения, показаниях к проведению, информативности полученных данных. Большие расхождения существуют в выборе объема физиологического раствора для проведения БАЛ, так как разные исследователи используют от 100 до 300 мл [51]. Неоднозначна роль БАЛ в диагностике отдельных нозологических форм поражения легких. В большинстве исследований изучено значение БАЛ в диагностике инфекционных поражений легких [4, 52]. Подобные расхождения можно объяснить отсутствием единого протокола обследования больных.

Опыт отделения химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН показал, что БАЛ может решить диагностические проблемы при легочной патологии у больных с гематологическими злокачественными новообразованиями. До принятия решения о выполнении диагностического БАЛ оценивали состояние больного, определяли показания для его проведения. Врач пытался ответить на вопрос, могут ли полученные при исследовании лаважной жидкости результаты существенно изменить терапию? Показанием для проведения процедуры служили не только отрицательные результаты микробиологического исследования отделяемого из бронхов, но и ситуации, когда этиотропная терапия была недостаточно эффективной. Фибробронхоскопию с БАЛ осуществляли в максимально короткие сроки, нередко и на фоне тромбоцитопении.

Перед манипуляцией у пациентов исследовали функцию внешнего дыхания, регистрировали ЭКГ, определяли показатели свертывающей системы, кислотно-щелочное равновесие, число тромбоцитов крови. Применялась следующая методика БАЛ: за 30 мин до процедуры вводили подкожно 1 мл 1% раствора атропина. При необходимости манипуляция проводилась под наркозом. Для анестезии верхних дыхательных путей использовался 10% раствор лидокаина. Для местной анестезии голосовых связок применялся 10% раствор лидокаина, для анестезии бифуркации трахеи, шпор бронхов — 2% раствор лидокаина. Суммарная доза лидокаина за процедуру не превышала 600 мг. После визуального осмотра трахеобронхиального дерева приступали к выполнению БАЛ. Место проведения БАЛ определяли по данным рентгенографии легких, КТ — в области наибольшего поражения, при диффузном поражении легких — из средней доли правого легкого либо из язычкового сегмента левого легкого. БАЛ выполняли путем введения

стерильного подогретого до 37°C физиологического раствора одноразовыми шприцами в объеме 160 мл и последующего отсасывания жидкости в стерильную емкость. При процедуре возвращалось, как правило, 40—60% введенного физиологического раствора. Пациенты переносили процедуру удовлетворительно, каких-либо осложнений отмечено не было. После окончания процедуры лаважную жидкость тщательно перемешивали. Исследование жидкости включало выявление всех наиболее вероятных возбудителей. При интерпретации результатов диагноз грибковой пневмонии устанавливали при росте грибов в лаваже в титре 10² КОЕ/мл и выше либо при обнаружении их фрагментов при микроскопии.

Наши результаты показали, что среди патологии, дополнительно выявленной БАЛ, были и грибковые пневмонии. Не всегда уточнение диагноза приводило к изменению терапии, поскольку многие пациенты уже получали эмпирическую терапию, правильность которой лишь подтверждалась данным исследованием. Однако модификация терапии была произведена у всех пациентов. Во всех случаях смена терапии привела к улучшению состояния больных, что позволило выписать пациентов из стационара или продолжить противоопухолевое лечение.

Для гематологической клиники характерны следующие особенности клинических проявлений ИК:

- неспецифичность клинической симптоматики;
- рефрактерная к антибиотикам широкого спектра лихорадка выше 38°C длительностью более 96 ч;
- поражение легких — непродуктивный кашель, кашель с мокротой (кровохарканье!), боли в груди, одышка;
- стоматит;
- синусит — боли, отек, отделяемое из носа;
- поражение ЦНС — головные боли, очаговая неврологическая симптоматика, нарушение сознания;
- очаги диссеминации в других органах.

Лечение микоза включает не только применение противогрибковых (антимикотических) препаратов (АМП), но и устранение или снижение влияния факторов риска развития кандидоза, а порой и хирургическое вмешательство.

Количество используемых в настоящее время в клинической практике АМП невелико (рис. 2). Основными препаратами для лечения ИК являются амфотерицин В и его липидные производные — липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В (представители группы полиенов), флуконазол и вориконазол (производные азола), каспофунгин (ингибитор синтеза глюкана). Роль других системных азольных препаратов (итраконазол и кетоконазол) менее значима в связи с вариабельной биодоступностью при пероральном приеме [27, 53—55].

Разная чувствительность разных видов *Candida* к современным АМП — главная причина, которая заставляет нас обращать внимание на этиологическую неоднородность кандидоза. Именно ограниченность спектра каждого из используемых системных АМП обуславливает необходимость идентификации возбудителя *Candida spp.* до уровня вида и является важным условием успешного лечения кандидоза. Здесь следует заметить, что устойчивость и чувствительность — свойства, не обязательно присущие всем штаммам одного вида. Если для какого-то вида описана устойчивость, то при его выделении от больного следует проверить чувствительность

полученного штамма. Особенно важным это представляется при выделении вида, для которого описана устойчивость ко многим или всем АМП. Наконец, для части редких *Candida spp.* вообще нет данных о чувствительности к АМП. Это штаммы *C. catenulata*, *C. famata*, *C. haemulonii*, *C. lambica*, *C. utilis*, *C. viswanathii*. Здесь приходится проводить тесты на определение чувствительности, а при невозможности этого назначать стандартные схемы лечения.

Азолы являются наиболее многочисленной группой синтетических АМП, которые обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, связанным с ингибированием цитохром Р450-зависимой-14 α -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол, основной структурный компонент клеточной мембраны микромицетов [23, 24, 44, 49, 56]. Вид *Candida* весьма четко коррелирует с чувствительностью к ним (табл. 3).

К флуконазолу чувствительно большинство штаммов *Candida*. Однако практически все штаммы *C. krusei*, *C. ciferrii*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis* первично устойчивы к флуконазолу. Большинство изолятов *C. glabrata* отличаются дозозависимой чувствительностью (для успешного лечения дозу препарата следует удвоить), а 15% — резистентностью к флуконазолу.

К итраконазолу чувствительны *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, 46% изолятов *C. glabrata* и 31% *C. krusei* резистентны к этому препарату, а большинство остальных штаммов отличается дозозависимой чувствительностью. Следует отметить высокую (>70%) частоту перекрестной резистентности *Candida spp.* к флуконазолу и итраконазолу.

Вориконазол отличается высокой активностью против *Candida spp.* Повышение максимальной пиковой концентрации (МПК) отмечено у изолятов *C. glabrata* и *C. krusei*, но она существенно меньше уровня 1 мкг/мл, обычно достигаемого при использовании стандартных доз вориконазола. Применение вориконазола в обычных дозах эффективно при инфекциях, обусловленных этими возбудителями. Вориконазол отличается нелинейной фармакокинетикой, при удвоении нагрузочной дозы его площадь под фармакокинетической кривой увеличивается в 4 раза, поэтому в 1-е сутки применения вориконазола назначают нагрузочную дозу.

Основные фармакокинетические параметры азолов для системного применения представлены в табл. 4.

Полиены (амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В) в зависимости от концентрации могут оказывать на микромицеты как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом мембраны клеток грибов, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки. К препарату чувствительны *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*. К этому АМП могут быть устойчивы *C. lusitaniae* (часть штам-

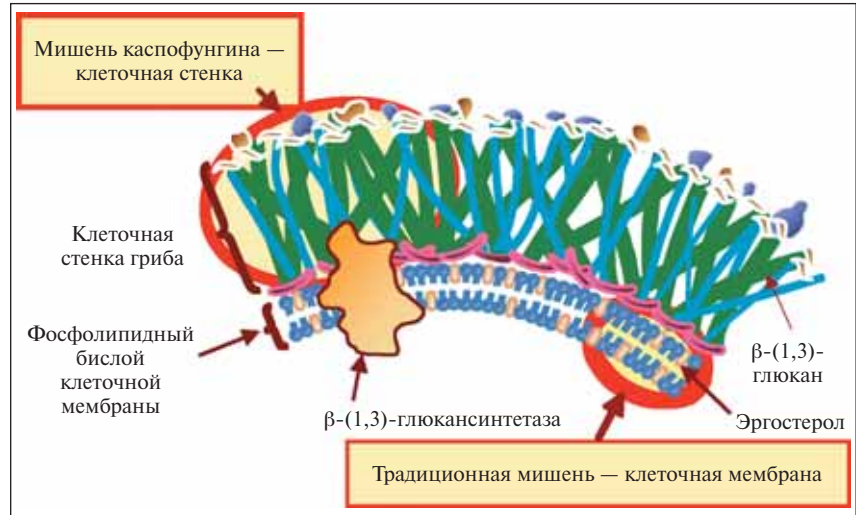


Рис. 2. Мишени воздействия антимикотических препаратов

мов), *C. lipolytica* и *C. quillermundii*. При микозах, обусловленных *C. glabrata* и *C. krusei*, показано увеличение дозы амфотерицина В [57, 63, 64].

Ингибиторы синтеза глюкана (эхинокандины) нарушают синтез важных компонентов наружной стенки грибов. В нашей стране в настоящее время разрешено клиническое применение одного препарата — каспофунгина, другие (микафунгин, анидулафунгин и др.) проходят клинические испытания. Каспофунгин быстро и необратимо блокирует фермент 1,3 β -глюкансинтазу, что приводит к нарушению синтеза важного компонента клеточной стенки 1,3 β -глюкана и гибели клетки гриба. У человека такой фермент отсутствует, поэтому частота нежелательных явлений при использовании каспофунгина низкая [23, 24, 44, 56, 59, 65].

Указания по использованию каспофунгина [65—68]:

— доза каспофунгина не зависит от массы тела больного; препарат используется без премедикации, время инфузии — 1 ч. Не следует использовать растворители, содержащие глюкозу;

— нагрузочная доза составляет 70 мг, поддерживающая — 50 мг (у пациентов с массой тела свыше 80 кг — 70 мг);

— коррекция дозы в зависимости от расы, возраста, наличия/отсутствия почечной недостаточности не требуется; при легкой и умеренной степени печеночной недостаточности нагрузочную дозу не корректируют, поддерживающую уменьшают до 35 мг; коррекция дозы может потребоваться при одновременном назначении с некоторыми индукторами метаболических ферментов.

Эффективность каспофунгина доказана исследованиями [27, 57, 64, 69—72].

Лечение инвазивного кандидоза: выбор и доза АМП

Возбудитель: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* [4, 45, 73—75]:

— флуконазол по 6—8 мг/кг/сут;

— амфотерицин В по 0,6 мг/кг/сут;

— каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;

— вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела >40 кг);

Таблица 3. Спектр антикандидозной активности азольных АМП [43, 57, 58]

Возбудитель	Флуконазол (дифлюкан) [59, 60—62]	Вориконазол (вифенд) [60]	Итраконазол (орунгал)
<i>C. albicans</i>	+++	+++	+++
<i>C. parapsilosis</i>	+++	+++	+++
<i>C. tropicalis</i>	+++	+++	+++
<i>C. lusitaniae</i>	+++	+++	+++
<i>C. neoformans</i>	+++	+++	+++
<i>C. glabrata</i>	+	+++	+
<i>C. krusei</i>	—	+++	+

Возбудитель: *C. glabrata* [4, 44, 71, 73—75]:

— амфотерицин В по 0,8—1,0 мг/кг/сут;

— флуконазол по 10—12 мг/кг/сут;

— каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;

— вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела >40 кг).

Возбудитель: *C. krusei* [4, 44, 71, 73—75]:

— флуконазол по 6—8 мг/кг/сут;

— амфотерицин В по 0,6 мг/кг/сут;

— каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;

— вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела >40 кг).

Возбудитель: *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* [4, 44, 55, 70, 73—75]:

— флуконазол по 6 мг/кг/сут;

— каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;

— вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела >40 кг).

Возбудитель: *не определен* [4, 44, 55, 70, 73—75]:

— амфотерицин В по 1,0 мг/кг/сут;

— каспофунгин по 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут;

— вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела >40 кг).

Лечение следует продолжать в течение не менее 2 нед после исчезновения всех клинических признаков и последнего выявления *C. albicans* из крови или очага поражения. Продолжительность антифунгальной терапии обычно составляет от 3 до 5 нед. После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее 2 мес для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации. При возникновении повторных эпизодов иммуносупрессии, например при проведении цитостатической терапии, показана антифунгальная профилактика рецидива [55, 75].

Каково будущее противогрибковой терапии при инвазивных микозах? При лечении пациентов с угрожа-

ющими жизни микозами возникает ряд ключевых вопросов, на которые пока нет ответов.

Трудности диагностики грибковых инфекций. Диагностика инфекций, вызываемых грибами рода *Candida*, по-прежнему представляет весьма сложную задачу. Современные диагностические подходы включают использование серологических методов и полимеразной цепной реакции, стратификацию пациентов на группы более высокого и менее высокого риска, высокотехнологичные клинические тесты и применение строгих диагностических критериев. Эти подходы помогают диагностировать инвазивные микозы, но ни один из них пока не дает точного ответа. Остается вопрос: насколько значима была бы неопределенность диагностики, если бы мы имели в своем распоряжении АМП широкого спектра действия, достаточно эффективные и хорошо переносимые, чтобы их можно было использовать для рутинной профилактики?

Эффективность комбинированной противогрибковой терапии. На фоне общей тенденции к расширению использования комбинированной терапии продолжает ощущаться явная нехватка данных, которые могли бы послужить основанием для терапевтического выбора. Проблема состоит в том, что необходимо выбрать оптимальную комбинацию для лечения различных микозов и категорий пациентов. Представляется весьма перспективным комбинирование препаратов с разными механизмами действия, но подбор правильных комбинаций в контексте клинических испытаний занимает много времени. Есть надежда, что комбинации противогрибковых препаратов не будут вызывать более сильные токсические побочные эффекты. Следует подчеркнуть, однако, что до появления результатов проспективных клинических испытаний нам, скорее всего, придется полагаться в первую очередь на отдельные свидетельства из практики [71, 76—78] об эффективности конкретных комбинаций противогрибковых препаратов.

Роль цитокинов. Не вызывает сомнения важность восстановления нормальной иммунной функции, в частности, нормализации количества нейтрофилов. Следует отметить, однако, что эффект одновременного применения цитокинов и АМП практически неизвестен, за исключением несущественных преимуществ таких комбинаций, продемонстрированных в очень небольших исследованиях [79—81]. Совершенно неясно, будут ли цитокины дополнять противогрибковую терапию. Результаты некоторых экспериментов на животных дают осно-

Таблица 4. Характеристика азольных АМП

Признак	Флуконазол	Вориконазол	Итраконазол
Биодоступность	90% при приеме внутрь	96% при приеме внутрь	55—90% при приеме внутрь раствора (при нормальной кислотности желудочного содержимого); низкая — при приеме внутрь капсул
Формы применения	Внутривенная и пероральная. Возможен ступенчатый переход от внутривенного к пероральному приему	Внутривенная и пероральная. Возможен ступенчатый переход от внутривенного к пероральному приему	Пероральная — раствор и капсулы
Режим приема	В 1-е сутки назначается нагрузочная доза	В 1-е сутки назначается нагрузочная доза	Раствор — натошак, капсулы — после еды
Время достижения пиковой концентрации в крови, ч	1—2	1—2	2—4
Связывание с белками плазмы, %	11	58	99
Распределение в организме	Равномерно распределяется в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах	Равномерно распределяется в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах	Поступает преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник, способен накапливаться в легочной ткани (концентрация выше, чем в плазме), воспалительных экссудатах (концентрация в 3,5 раза превышает плазменную)
Способность проникать через гематоэнцефалический и гематофтальмический барьеры	Проникает; концентрация в ткани головного мозга выше концентрации в спинномозговой жидкости	Проникает; концентрация в ткани головного мозга выше концентрации в спинномозговой жидкости	Практически не проникает
Метаболизм и экскреция	Частично метаболизируется, в основном выводится почками в неизменном виде	Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно через ЖКТ	Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно через ЖКТ, частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи
Удаление из организма при гемодиализе	Концентрация при проведении процедуры снижается в 2 раза	Концентрация в плазме меняется незначительно	Не удаляется из организма

вание предполагать, что в определенных ситуациях цитокины могут фактически противодействовать эффекту противогрибковых препаратов.

Определение чувствительности к антимикотикам. Такой показатель, как МПК, зачастую недостаточно понятен и неверно интерпретируется. Далека от точности корреляция между МПК противогрибковых препаратов и клиническими результатами. Так называемое правило 90:50 гласит, что улучшение от лечения наступает у 90% пациентов, инфицированных «чувствительным» микроорганизмом, и у 50% пациентов, которые инфицированы «резистентным» микроорганизмом. Взаимоотношения фармакокинетических и фармакодинамических показателей могут быть более информативными диагностическими факторами, чем данные о чувствительности.

Новые противогрибковые препараты. Эти препараты могут быть полезны как для профилактики, так и для эм-

пирической терапии. Новые препараты могут быть эффективны у пациентов с нейтропенией, когда флуконазол не является полноценной альтернативой. По мере того как врачи будут накапливать опыт применения новых препаратов, они смогут перейти на их использование вместо амфотерицина В при эмпирической терапии. В частности, каспофунгин и вориконазол приобрели репутацию противогрибковых препаратов, которые могут «побеждать» в тех ситуациях, когда другие препараты «проигрывают». Обладая доказанной эффективностью при лечении инфекции, вызываемой грибами рода *Candida*, эти препараты могут стать терапией первой линии широкого спектра инвазивных грибковых инфекций [60, 70, 75, 82—85]. Несмотря на множество нерешенных вопросов, касающихся диагностики и лечения грибковых инфекций, есть надежда, что новые противогрибковые препараты в будущем облегчат их рациональную и эффективную терапию.

Л и т е р а т у р а

1. Ascioglu S., Rex J.H., De Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002;34:7—14.

2. Denning D.W. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998;26:781—805.
3. Groll A.H., Piscitelli S.C., Walsh T.J. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: A comprehensive review of agents in clinical use, current investiga-

tional compounds, and putative targets for antifungal drug development. Adv Pharmacol 1998;44:343—500.
4. Kibbler C.C., Mackenzie D.W.R., Odds F.C. Principles and practice of clinical mycology. Chichester, N Y, John Wiley

- & Sons; 1996.
5. Krcmery V., Barnes A.J. Non-albicans *Candida* spp causing fungaemia: Pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002;50:243–60.
 6. Wingard J.R., Leather H.L. Empiric antifungal therapy for the neutropenic patient. *Oncology* 2001;15:351–63.
 7. Andriole V.T. The 1998 Garrod lecture. Current and future antifungal therapy: ew targets for antifungal agents. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:151–62.
 8. Paule B. Epidemiology and frequency of systemic fungal infections in book: *Serious Candida infections: diagnosis, treatment*. G. Bodey; 1998. p. 1–3.
 9. Ascioqlu S., Rex J.H., De Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7–14.
 10. Bodey G.P. Fungal infection in neutropenic patients: past achievements and future problems. In: *Febrile neutropenia*. J. Klastersky (ed). 1997. p. 63–74.
 11. Bodey G.P. Fungal infection in cancer patients — an overview. Made from Pfizer International Inc. 1990. p. 2–43.
 12. Garber G. An overview of fungal infections. *Drugs* 2001;61(Suppl 1):1–12.
 13. Bodey G.P., Mardani M., Hanna H.A. et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002;112:380–5.
 14. el Mahallawy H.A., Attia I., Ali-el-Din N.H. et al. A prospective study on fungal infection in children with cancer. *J Med Microbiol* 2002;51:601–5.
 15. Viscoli C., Girmenia C., Marinus A. et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28:1071–9.
 16. Roilides E., Dignani M.C., Anaissie E.J., Rex J.H. The role of immunoreconstitution in the management of refractory opportunistic fungal infections. *Med Mycol* 1998;36(Suppl 1):12–25.
 17. Uzin O., Anaissie E.J. Predictors of outcome in cancer patients with candidemia. *Ann Oncol* 2000;11:1517–21.
 18. Kirchner J., Boehme A., Huttman C., Jacobi V. Pulmonary complications of acute myeloid leukemia in adults. Findings in chest x-rays and computer tomography. *Aktuelle Radiol* 1998;8:87–94.
 19. Benson C.A., Kaplan J.E., Mazur H., Holmes K.K. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, National Institute of Health, and HIV Medical Associations/Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:S131–235.
 20. Denning D., Kibbler C., Barnes R.A. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet* 2003;3:230–40.
 21. Baran J.Jr., Muckatira B., Khatib R. Candidemia before and during the fluconazole era: prevalence, type of species and approach to treatment in a tertiary care community hospital. *Scand J Infect Dis* 2001;33:137–9.
 22. Edmond M.B., Wallace S.E., McClish D.K. et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239–44.
 23. Ostrosky-Zeichner L., Rex J.H., Pappas P. et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3149–54.
 24. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D. et al. Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161–89.
 25. Pfaller M.A., Diekema D.J., Jones R.N. et al.; the SENTRY Participant Group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: Frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* 2001;39:3254–9.
 26. Pfaller M.A., Jones R.N., Doem G.V. et al.; the SENTRY Participant Group. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997–1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:747–51.
 27. Pappas P.G., Rex J.H., Lee J. et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634–43.
 28. Denning D. The human non-pathogenic fungi becoming pathogenic (abstr 04–19). *Proc of the 21st Int Congress of Chemotherapy*. Birmingham, UK, July 4–7, 1999.
 29. Greub G., Durussel C., Nabiman I. et al. *Candida* sake infections in neutropenic patients (abstr 8 29). *Proc of the 5th meeting Trends in invasive Fungal Infections*, Malta. October 14–16, 1999.
 30. Johnson E.M., Warnock D.W., Luker J. et al. Emergence of azole drug resistance in *Candida* species from HIV-infected patients receiving prolonged fluconazole therapy for oral candidosis. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:103–14.
 31. Vazquez J.A., Lynch M., Boikov D., Sobel J.D. In vitro activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole-sensitive and azole-resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1612–4.
 32. Anaissie E.J., Rex J.H., Uzin O., Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998;104:238–45.
 33. Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A. (eds) *Clinical Mycology*. Churchill Livingstone, 2003.
 34. Wingard J.R. Importance of *Candida* species other than *C. Albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:115.
 35. Marr K. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Curr Treat Opin Infect Dis* 2001;3:533–41.
 36. Marr K.A., Carter R.A., Crippa F. et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909–17.
 37. Blumberg H.M., Jarvis W.R., Soucie J.M. et al.; the NEMIS Study Group. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177–86.
 38. Bodey G.P. Hematogenous and major organ candidiasis. In: G.P. Bodey et al. (eds). *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. N Y, Raven Press; 1992.
 39. Rubnken M. Initial diagnosis to different identification in book: *The management of fungal infection*. 1999. p. 23–32.
 40. Rossini F., Verga M., Pioltelli P. et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukaemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica* 2000;85:1255–60.
 41. Price K.J., Thall P.F., Kish S.K. et al. Prognostic indicators for Blood and Marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:876–84.
 42. Климов Н.Н. Микозы легких. Пособие для врачей. М., Премьер МТ; 2005.
 43. Горелов В.Г. Эффективность искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у больных гемобластомами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1994.
 44. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D. et al. Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161–89.
 45. Gruson D., Hilbert G., Vargas F. et al. Usefulness of computed tomography in early detection of pneumonia in leukopenic patients. *Intensive Care Med* 2001;27:444.
 46. Ninane V. Radiological and invasive diagnosis in the detection of pneumonia in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16: 91–2.
 47. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 2002 Guidelines for the use of the antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730–51.
 48. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М., ООО «Бином-Пресс»; 2003.
 49. Hayner C.E., Baughman R.P. Nosocomial pneumonia: a review of diagnostic approaches. *Infect Med* 1995;12:322–30.
 50. Holdgaard H.O., Pedersen J., Schurizek B.A. et al. Complications and late sequelae after nasotracheal

- Intubation. Ugeskr Laeger 1994;156:7353—7.
51. Klech H., Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Eur Respir J 1989;2:561—85.
52. Saito H., Anaissie E.J., Morice R.C. et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis pulmonary infiltrates in patients with acute leukemia. Chest 1988;92:745—9.
53. Keating G., Figgitt D. Caspofungin: a review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. Drugs 2003;63:2235—63.
54. Rubin Z.A., Somani J. New options for the treatment of invasive fungal infections. Semin Oncol 2004;31(Suppl 4):91—8.
55. Walsh T.J., Tepler H., Donowitz G.R. et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004;351:1391—402.
56. Pearson M., Rogers P.D., Clearly J.D., Chapman S. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Ann Pharmacother 2003;37:420—32.
57. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M. et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients with neutropenia. N Engl J Med 1994;331:1325—30.
58. Phillips P., Shafran S., Garber G. et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:337—45.
59. Tkacz J.S. Glucan biosynthesis in fungi and its inhibition. Annu Rev Microbiol 1992;49:5—523.
60. Kullberg B.J., Sobel J.D., Ruhnke M. et al. Voriconazole versus regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: a randomized non-inferiority trial. Lancet 2005;366:1435—42.
61. Anaissie E.J., Vartivarian S.E., Abi-Said D. et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. Am J Microbiol 1996;101:170—6.
62. Anaissie E.J., Darouiche R.O., Abi-Said D. et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. Clin Infect Dis 1996;23:964—72.
63. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C. et al. Caspofungin invasive candidiasis study group. Comparison of Caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002;347:2020—9.
64. Gallis H.A., Drew R., Pickard W.W. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis 1990;12:308—29.
65. Onishi J., Meinz M., Thompson J. et al. Discovery of novel antifungal (1,3)-beta-d-glucan synthase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:368—77.
66. Denning D.W. Echinocandin antifungal drugs. Lancet 2003;362:1142—51.
67. Groll A.H., Walsh T.J. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. Expert Opin Invest Drugs 2001;10:1545—58.
68. Stone J.A., Xu X., Winchell G.A. et al. Disposition of Caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:815—23.
69. Arathoon E.G., Gotuzzo E., Noriega L.M. et al. Randomized double-blind, multicenter study of Caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:451—7.
70. Candoni A., Mestroni R., Damiani D. et al. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. Eur J Haematol 2005;75(3):227—33.
71. Cesaro S., Toffolutti T., Messina C. et al. Safety and efficacy of caspofungin and liposomal amphotericin B, followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycosis. Eur J Haematol 2004;73:50—5.
72. Baden L.R., Katz J.T., Fishman J.A. et al. Salvage therapy with voriconazole for invasive fungal infections in patients failing or intolerant to standard antifungal therapy. Transplantation 2003;76:1632—7.
73. Diekema D.J., Messer S.A., Hollis R.J. et al. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole and amphotericin b against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. J Clin Microbiol 2003;41:3623—6.
74. Ullmann A.J. Review of the safety, tolerability and drug interactions of the new antifungal agents Caspofungin and voriconazole. Curr Med Res Opin 2003;19:263—71.
75. Betts R., Glasmaster A., Maertens J. et al. Efficacy of caspofungin against invasive Candida or invasive Aspergillus infections in neutropenic patients. Cancer 2006;106(2):466—73.
76. Sanz-Rodriguez C., Lopez-Duarte M., Jurado M. et al. Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporine in patients with invasive fungal infections. Bone Marrow Transplant 2004;34:13—20.
77. Kontoyiannis D.P., Hachem R., Lewis R.E. et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. Cancer 2003;98:292—9.
78. Castagnola E., Machetti M., Cappelli B. et al. Caspofungin associated with liposomal amphotericin B or voriconazole for treatment of refractory fungal pneumonia in children with acute leukaemia or undergoing allogeneic bone marrow transplant. Clin Microbiol Infect 2004;10(3):255—7.
79. Hazel D.L., Newland A.C., Kelsey S.M. Malignancy: granulocyte colony stimulating factor increases the efficacy of conventional amphotericin in the treatment of presumed deep-seated fungal infection in neutropenic patients following intensive chemotherapy or bone marrow transplantation for haematological malignancies. Hematology 1999;4:305—11.
80. Ortoneda M., Capilla J., Pujol I. et al. Liposomal amphotericin B and granulocyte colony-stimulating factor therapy in a murine model of invasive infection by *Scedosporium prolificans*. J Antimicrob Chemother 2002;49:525—9.
81. Flynn T.N., Kelsey S.M., Hazel D.L., Guest J.F. Cost effectiveness of amphotericin B plus G-CSF compared with amphotericin B monotherapy. Treatment of presumed deep-seated fungal infection in neutropenic patients in the UK. Pharmacoeconomics 1999;16:543—50.
82. Kartsonis N., Saah A., Lipka C.J. et al. Second-line therapy with caspofungin for mucosal or invasive candidiasis: results from the caspofungin compassionate-use study. J Antimicrob Chemother 2004;53:878—81.
83. Winston D.J., Hathorn J.W., Schuster M.G. et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. Am J Med 2000;108:282—9.
84. Walsh T.J., Lutsar T.I., Ghahramani P. et al. Efficacy of safety of voriconazole (VORI) and the treatment of invasive fungal infection in children. Presented at the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, September 17—20, 2000.
85. Perfect J., Gonzales-Ruiz A., Lutsar I. et al. Voriconazole (VORI) for the treatment of resistant and rare fungal pathogens. Presented at the 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. New Orleans, September 7—10, 2000.

Наш журнал только начинает свою работу. Мы бы хотели знать ваши пожелания: какие разделы (вопросы) и пр. вы считаете нужным осветить на страницах журнала. С предложениями обращайтесь к любому из членов редколлегии.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

МАТЕРИАЛЫ IV СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ. СЕКЦИЯ «ГЕМОБЛАСТОЗЫ». 28 сентября — 1 октября 2006 г., Баку

На съезде одна из девяти пленарных лекций была прочитана акад. А.И. Воробьевым и посвящена онкогематологии как особой области патологии системы крови и необходимому для диагностики и лечения гемобластозов оборудованию клиники. Автор отмечает некоторые черты, свойственные гемобластозам, значительно менее выраженные или совсем не выраженные при опухолях других локализаций. К этим особенностям гемобластозов относятся: ранняя генерализация, вытеснение патологическим клоном нормальных гомологов и, как следствие, угнетение нормального кроветворения. Вытеснение гранулоцитарного роста ведет к снижению числа макрофагов и потере ответа на бактериальную инфекцию, В-клеточные опухоли приводят к снижению продукции иммуноглобулинов, а Т-клеточные — к угнетению Т-лимфатических компонентов иммунного ответа, поэтому всем гемобластозам изначально свойствен иммунодефицит. Необходимые для противоопухолевого эффекта дозы цитостатиков сами вызывают остановку деления многих нормальных клеток организма, что в сочетании с исходным угнетением нормального кроветворения и иммунитета приводит к развитию тяжелой цитостатической болезни и инфекционным осложнениям — примерно у 10% больных развивается септический шок. Этих явлений, как правило, нет при других опухолях. Больные с цитостатической болезнью нуждаются в изоляции и проведении интенсивной реанимационной терапии, поэтому на каждые 10 онкогематологических больных требуется 1 реанимационная койка. Поскольку при гемобластозах резко угнетен иммунитет и часты инфекционные осложнения, стационар, в котором получают лечение больные гемобластозами, по мнению акад. А.И. Воробьева, должен быть обеспечен собственной мобильной и адекватной микробиологической и вирусологической службой. Гемобластозам нередко свойственно поражение почек, которое вызывается блокадой канальцев и нефронов при секретирующих лимфомах, а также необходимостью использования ряда нефротоксичных цитостатиков в высоких дозах, как, например, метотрексата при лимфоме Беркитта. Кроме того, к поражению почек приводит быстрый распад опухоли. Поэтому стационар должен располагать возможностями гемодиализа. Каждый гемобластоз обладает особенной, только ему одному присущей иммунохимической и кариологической характеристикой, и для различных гемобластозов разработаны разные программы лечения. Поэтому кроме возможности производить цитологическое и гистологическое исследования клиника должна иметь возможность осуществлять иммуноморфологическое исследование и хромосомный анализ.

Гематологическая секция была посвящена лимфопролиферативным заболеваниям.

Три доклада были посвящены лечению лимфомы Ходжкина (ЛХ). Доклады Е.А. Деминой и В.П. Харченко освещали вопросы лечения первичных больных ЛХ. Е.А. Демина на большом материале РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (более 500 больных, длительность наблюдения до 25 лет) показала преимущество разделения больных по прогностическим группам в соответствии с опухолевой массой и возможность получения значительно более высоких отдаленных результатов лечения при использовании химиолучевых программ последнего поколения. В благоприятной прогностической группе 20-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, для больных, получавших радикальную лучевую терапию и комбинированное лечение, составила 48 и 72% ($p=0,007$), общая выживаемость — 65 и 100% соответственно. В промежуточной прогностической группе 20-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 14, 29 и 72% для

больных, получавших радикальную лучевую терапию (ЛТ), химиотерапию и комбинированное лечение ($p=0,000001$), общая выживаемость — 20, 61 и 78% соответственно ($p=0,014$). В неблагоприятной прогностической группе выявлено преимущество современной интенсифицированной программы ВЕАСОРР+ЛТ перед программой CVPP+ЛТ: 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 75% против 51% ($p=0,0008$), бессобытийная выживаемость — 50% против 72% ($p=0,0014$). Очень важно, что ключевыми для снижения отдаленных результатов лечения оказались увеличение даже одного интервала до 6 нед, сокращение объема химиотерапии на 1/3 от запланированного даже после достижения полной ремиссии и отмена ЛТ даже в группе больных, достигших полной ремиссии после полихимиотерапии.

В докладе В.П. Харченко, Г.А. Паньшина, П.В. Дасенко, В.М. Сотникова, Ю.Д. Мельник (Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва) были представлены новые программы полихимиотерапии: СЕА/ABVD для первичных больных ЛХ неблагоприятной прогностической группы ($n=43$) и CHOD/ABVD для больных промежуточной прогностической группы ($n=14$). Небольшой размер групп и нерандомизированный характер исследования позволяют сделать только предварительные выводы. Интересной представляется методика поэтапного зонального сокращения полей облучения в рамках комбинированной программы лечения. Эта методика позволила уменьшить число легочных и сердечных осложнений в 10-летние сроки наблюдения после окончания ЛТ.

В докладе Н.В. Ильина и И.А. Шендерович (ЦНИРРИ, Санкт-Петербург) обсуждались вопросы возможности повторного облучения у больных с рецидивами ЛХ. Показано влияние сроков возникновения рецидива на общую выживаемость больных. Из больных с ранним рецидивом никто не дожил до 10 лет наблюдения, в то время как 10-летняя общая выживаемость больных с поздними рецидивами составила 56,8%. Повторная ЛТ на ранее облученные регионы в сочетании с полихимиотерапией проведена 42 больным. Локальный эффект превысил 66%, а при облучении периферических лимфоузлов достиг 100%; общая 10-летняя выживаемость после повторного комбинированного лечения составила 48,5%. Серьезных осложнений ЛТ авторы не отметили.

Три доклада были посвящены диагностике и лечению неходжкинских лимфом (НХЛ). О.А. Малихова и соавт. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) представили очень большой (около 500 наблюдений) и хорошо иллюстрированный материал по эндоскопической диагностике НХЛ желудка. Во всех случаях диагноз был подтвержден данными цитологического и гистологического исследований. В ряде исследований во время эндоскопии производилась и эндосонография, показавшая, что опухоль происходит из подслизистого слоя и приводит к нарушению дифференцировки слоев стенки желудка и резкому утолщению подслизистого слоя. Как визуальная, так и эндосонографическая картина позволили систематизировать признаки, помогающие в дифференциальной диагностике ЛХ, рака желудка и хронических воспалительных процессов.

Доклад чл.-корр. РАМН И.В. Поддубной и соавт. (кафедра онкологии РМАПО РАМН и РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) был посвящен крайне редкой локализации НХЛ — поражению женской репродуктивной системы.

В докладе В.П. Харченко, В.М. Сотникова и Г.А. Паньшина (Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва) были представлены непосредственные результаты химиолучевого лечения больных с IV стадией НХЛ (поражение костного моз-

га констатировано у 63,3% больных). Облучались зоны массивного поражения, экстралимфатические очаги и резистентные опухоли. Показано увеличение частоты полных ремиссий с 16% после химиотерапевтического этапа до 52% после лучевого этапа.

Три доклада были посвящены сопроводительной терапии, необходимой при лечении больных с осложненным течением лимфопролиферативных заболеваний. Два доклада из ГНЦ РАМН (Москва) были посвящены реанимационному обеспечению при лечении онкогематологических больных.

В докладе Е.М. Шолудко и соавт. «Специфическое реанимационное обеспечение — обязательное условие в современной онкогематологии» представлены показания к реанимационной сопроводительной терапии при лечении гемобластозов. До начала химиотерапии и в процессе ее проведения части больных для коррекции гомеостаза необходима активная симптоматическая терапия: ультрафильтрация с целью ликвидировать гипергидратацию, компенсация азотемии, метаболического ацидоза и гиперкальциемии с помощью гемодиализа; для купирования гиперкальциемии использовалось также введение бифосфонатов, для купирования гипервязкости плазмы — санация очагов инфекции и плазмаферез.

Доклад Л.С. Бирюкова, И.Г. Рехтина, Р.Б. Чавынчак и В.В. Рыжко был посвящен причинам острой и хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных множественной миеломой и тактике сопроводительной терапии при лечении этих больных. Наиболее частой причиной острой почечной недостаточности явились нефротоксичные препараты. Применение гемодиализа позволило восстановить функцию почек у 65% больных. В 45% случаев у больных множественной миеломой с ХПН имелись сопутствующие хронические заболевания почек. После коррекции гомеостаза полихимиотерапия в адекватных дозах (схемы VAD и M-2) была проведена у 52 из 56 больных множественной миеломой, имевших ХПН.

Доклад В.Б. Ларионовой (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) был посвящен лечению инвазивных микозов в онкогематологической клинике. Обсуждались вопросы диагностики грибковой инфекции при гемобластозах, представлены конкретные рекомендации по лечению инвазивного аспергиллеза легких, ЦНС, придаточных пазух носа. Также обсуждалась эпидемиология различных видов кандид и принципов лечения инвазивного кандидоза в зависимости от видовой принадлежности кандид.

Подготовила Е.А. Демина

МАТЕРИАЛЫ III РОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ»

16—17 октября 2006 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН состоялась III Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы».

Доклад проф. Н.К. Мюллер-Херменлинка (Германия) был посвящен агрессивным В-клеточным лимфомам. Как заявил докладчик, основная и наиболее трудная задача патологов (морфологов) заключается в стандартизации основных диагностических критериев, позволяющих достоверно выделять и классифицировать различные варианты лимфоидных опухолей с учетом закономерностей дифференцировки клеточных элементов и клинических проявлений болезни. По этому принципу построена классификация опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2001).

Наиболее частым вариантом неходжкинских лимфом (НХЛ) является диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), на долю которой приходится 30—40% от общего числа этих опухолей. Это большая, чрезвычайно гетерогенная по своим клиническим и биологическим характеристикам группа опухолевых заболеваний, отличающихся агрессивным течением. ДВКЛ включает различные морфологические варианты: центробластный, иммунобластный, анапластический, плазмобластный, Беркитто-подобный и вариант, богатый Т-клетками. Кроме того, с учетом особенностей клинических и органоспецифических проявлений обозначены первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная, интраваскулярная, первичная выпотная (effusion) лимфомы и лимфоматозный гранулематоз. Клеточный полиморфизм при ДВКЛ можно объяснить различным происхождением опухолевых клеток. Хорошо известно, что «наивные» В-клетки с функционально активным В-клеточным рецептором и коэкспрессией поверхностных IgM и IgD покидают костный мозг и попадают в периферические органы иммунной системы (лимфатические узлы, селезенка и др.). В дальнейшем встреча с антигеном приводит к развитию первичного иммунного ответа, при этом часть В-клеток покидает зону мантии и дифференцируется в короткоживущие плазматические клетки (IgM+, CD27-, CD138-). Большинство же лимфоцитов подвергаются бласттрансформации и попадает в зародышевый центр вторичного лимфоидного фолликула, где реализуется этап антиген-

зависимой дифференцировки В-лимфоцитов. Реализация вторичного иммунного ответа связана с несколькими процессами, происходящими в зародышевом центре. Это активная пролиферация клеток, развитие соматических гипермутаций в генах вариабельных участков тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, что приводит к повышению аффинности (сродства) иммуноглобулинов к антигену, изменение (переключение) класса иммуноглобулинов (IgM → IgG). Примерно 90% клеток (центробластов/центроцитов) гибнет путем апоптоза, и лишь небольшая часть клеток уже вне зародышевого центра дифференцируется в клетки памяти или плазматические клетки. На этом этапе возможна повторная встреча с антигеном, что приводит к развитию внутриклеточных мутаций и активной клеточной пролиферации. Блок дифференцировки на любом этапе вторичного иммунного ответа может привести к развитию ДВКЛ. Если это соответствует лимфоидным клеткам зародышевого центра, то речь идет о центробластной лимфоме или ДВКЛ из клеток герминального центра (ГЦ ДВКЛ). Если же опухолевые клетки имеют постгерминальное происхождение, то речь идет об иммунобластном варианте или ДВКЛ из активированных В-лимфоцитов (АВЛ ДВКЛ). Получены клинические доказательства, что ГЦ ДВКЛ и АВЛ ДВКЛ — это две разные болезни, имеющие специфические морфологические, иммунофенотипические, молекулярно-биологические и клинические характеристики. Молекулярно-генетический анализ опухолевых клеток при ГЦ ДВКЛ выявил гиперэкспрессию генов, специфических для нормальных В-клеток герминального центра, в то время как при АВЛ ДВКЛ определяется гиперэкспрессия генов, типичных для плазматических клеток. Подгруппы ДВКЛ, сформированные по профилю экспрессии генов, различаются также по частоте выявления различных генетических событий и хромосомных нарушений. Так, при ГЦ ДВКЛ определяется транслокация t(14;18)(q32;q21) с гиперэкспрессией белка BCL2, а также встречается амплификация генов c-rel на хромосоме 2p. Для опухолевых клеток при АВЛ ДВКЛ характерна гиперэкспрессия транскрипционных факторов NF-kB. И, наконец, разделение ДВКЛ на 2 подварианта имеет важное клиническое значение, так как 5-летняя выживаемость больных при ГЦ ДВКЛ превышает 60%, в то время как при

АВС ДВКЛ не достигает 35%. Поскольку анализ профиля экспрессии генов является технически сложным исследованием, С. Hans и соавт. [Blood 2004;103(1):275–82] предложили более простой алгоритм иммуногистохимического исследования опухолевой ткани, учитывающий экспрессию трех ключевых маркеров — CD10, BCL6, MUM1. В результате этого ДВКЛ можно разделить на две подгруппы в зависимости от отношения к герминальному центру — ДВКЛ из В-клеток герминального центра (ДВКЛ ГЦ) и из В-клеток негерминального центра (ДВКЛ не-ГЦ). Оказалось, что такое разделение на две большие подгруппы оправдано, поскольку сохраняются статистически выявленные различия в сроках жизни больных в зависимости от подтипа лимфомы. ДВКЛ необходимо дифференцировать со следующими заболеваниями:

- атипичной лимфомой Беркитта (Беркитто-подобная лимфома);
 - первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ);
 - бластоидным вариантом лимфомы зоны мантии (ЛЗМ);
 - фолликулярной лимфомой (ФЛ) с трансформацией;
 - бластоидным вариантом лимфомы маргинальной зоны.
- Особенно затруднена диагностика в случае обнаружения опухоли с Беркитто-подобной морфологией и одновременным выявлением двух транслокаций — $t(14;18)(q32;q21)$ и $t(8;14)(q24;q32)$.

Только на основании клинических данных и результатов морфологического исследования крайне сложно дифференцировать ПМВКЛ и ДВКЛ с преимущественным вовлечением медиастинальных лимфоузлов. Вместе с тем это две разные болезни. При ПМВКЛ опухоль исходит, по-видимому, из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы и характеризуется экспрессией основных В-клеточных маркеров и отсутствием экспрессии иммуноглобулинов. Для этого варианта характерны гипердиплоидный кариотип с амплификацией гена *REL* и удлинение короткого плеча хромосомы 9p+. Кроме того, на молекулярном уровне установлено существование специфического профиля экспрессии генов при ПМВКЛ, который принципиально отличается от такового при ДВКЛ (как ГЦ ДВКЛ, так и АВЛ ДВКЛ) и имеет большое сходство с профилем экспрессии генов при лимфоме Ходжкина (CD30, MAL, SNFT, PDL2, TARC, Fas, Fig1).

Таким образом, ДВКЛ объединяет в себе большую гетерогенную группу опухолевых заболеваний, и лишь комплексный подход к диагностике с учетом результатов клинико-иммуноморфологических и генетических исследований позволяет дифференцировать различные подварианты болезни.

Доклад научного сотрудника лаборатории иммунологии гемопоэза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН канд. мед. наук Е.В. Чигриновой был посвящен особенностям поражения костного мозга при ДВКЛ. Вовлечение костного мозга при этом варианте лимфомы описывается примерно в 15–30% случаев, оно оказывает неблагоприятное влияние на течение заболевания. Поражение костного мозга подтверждается при гистологическом исследовании материала трепанобиопсии. В некоторых случаях при ДВКЛ описана морфологическая дискордантность между экстрамедуллярными опухолевыми очагами и костномозговым субстратом лимфомы. В докладе были представлены собственные данные об особенностях поражения костного мозга у 25 больных с ДВКЛ. Выявлено 3 основных типа морфологических изменений по материалам трепанобиопсии подвздошных костей. Бластная инфильтрация, иммуноморфологически идентичная первичному экстрамедуллярному субстрату, выявлена в 10 случаях. Кроме того, установлено 2 типа дискордантных лимфоидных инфильтратов — смешанный лимфоцитарно-бластный (5 наблюдений) и лимфоцитарный (9 наблюдений). При иммуноморфологическом анализе костного мозга установлено, что при ДВКЛ мелкоклеточный костномозговой инфильтрат оказывается реактивным и имеет Т-клеточную природу с разным преобладанием CD4+ или CD8+ популяций лимфоцитов. Феномен

Т-клеточной реакции в костном мозге наиболее часто наблюдался у больных с первичной экстрамедуллярной локализацией ДВКЛ. Автор высказывает предположение о возможной иммунореактивности Т-клеток в отношении бластного опухолевого субстрата ДВКЛ в этих случаях. Таким образом, обнаружение лимфоидной инфильтрации, морфологически отличающейся от основного экстрамедуллярного субстрата ДВКЛ, является абсолютным показанием для проведения иммуногистохимического исследования трепанобиоптата костного мозга.

Проф. М. Джильмини (Швейцария) предложил для обсуждения некоторые спорные вопросы в диагностике, лечении и мониторинге ДВКЛ: необходимость проведения высокодозного (ВД) лечения в первой линии терапии при агрессивных лимфомах; прогностическая ценность позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ); принципы профилактики поражения ЦНС; подходы к терапии первичной медиастинальной лимфомы.

Для оценки прогноза при агрессивных лимфомах используется Международный прогностический индекс (МПИ), определяющий степень раннего прогрессирования заболевания. Так, 5-летняя выживаемость в группе больных ДВКЛ в целом при условии проведения стандартного лечения по схеме СНОР составляет примерно 45%, при отсутствии неблагоприятных факторов — 72%, а при МПИ, равном 4–5, не превышает 25%. Метаанализ различных исследований показал преимущества ВД-лечения с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в 1-й линии терапии перед стандартным лечением у больных ДВКЛ с неблагоприятным прогнозом. Однако полученные данные нельзя признать абсолютно убедительными, так как сопоставление результатов ВД-лечения проводилось с результатами терапии по схеме СНОР, которая на сегодняшний день не может считаться стандартом лечения ДВКЛ. Добавление мабтеры (R-CHOP), этопозида (СНОЕР), укорочение интервалов лечения (СНОР-14, СНОЕР-14) или интенсификация схем (ACVBP), а в некоторых исследованиях — комбинация интенсивного лечения и мабтеры (R-CHOP-14, R-ACVBP) значительно улучшили результаты по сравнению со стандартной схемой СНОР. Кроме того, показано, что у больных после ВД-лечения чаще выявляются вторые опухоли и миелодиспластические синдромы. Итак, ВД-лечение в первой ремиссии у больных ДВКЛ с неблагоприятным прогнозом не может быть рекомендовано в качестве стандартного подхода.

Очень важным методом контроля ответа опухоли на лечение может быть ПЭТ. Оказалось, что раннее применение ПЭТ после двух циклов лечения позволяет разделить больных на группы с благоприятным и неблагоприятным течением. Так, у больных с отрицательным результатом ПЭТ частота полных ремиссий после 4 курсов составила 83%, в то время как у больных с положительным результатом ПЭТ не превышала 58%. Прогностическая ценность ПЭТ сохраняется независимо от стадии заболевания и типа проведенного лечения. Так, у больных, позитивных по ПЭТ перед ВД-лечением, выживаемость без прогрессирования не превышала 20%, в то время как у больных, негативных по ПЭТ, была более 80%. В настоящее время проводятся интенсивные исследования, призванные оценить возможность изменения объема лечения и индивидуализации программы терапии в зависимости от результатов ПЭТ на разных этапах течения болезни.

Одним из фатальных осложнений ДВКЛ являются рецидивы в ЦНС, которые в большинстве случаев ассоциируются с общим прогрессированием и генерализацией процесса. Как известно, риск развития рецидива в ЦНС связан с гистологическим вариантом лимфомы (20% при лимфоме Беркитта и лимфобластной лимфоме, 5% при ДВКЛ), с первичной локализацией опухоли (яички, параназальные синусы, эпидуральное пространство) и МПИ (высокий уровень лактатдегидрогеназы — ЛДГ, более одной экстрамедуллярной зоны; при наличии же обоих этих факторов риск развития рецидива в ЦНС увеличивается на 17%). Необходимо отметить, что профилактика поражения ЦНС метотрексатом (интратекальное и/или внутривенное применение) не может

до конца решить проблему предотвращения метастазирования в ЦНС. Так, по данным GELA, среди 974 больных ДВКЛ, получавших с профилактической целью и интратекальное введение, и высокие дозы метотрексата, у 16 больных в полной ремиссии (1,6%) выявлены изолированные рецидивы в ЦНС. По данным других авторов, профилактическое применение метотрексата в группе больных с высоким МПИ лишь незначительно (с 5 до 3%) снижает частоту рецидивов в ЦНС.

Отдельно обсуждалась ПМБКЛ. Ретроспективный анализ большой группы больных (141 с ПМЛ и 916 с ДВКЛ), проведенный GELA, выявил значимые различия в клинических проявлениях. ПМБКЛ чаще болеют молодые женщины, частота поражения костного мозга составляет 2%, частота полных ремиссий — 79%. При ДВКЛ костный мозг вовлекается в опухолевый процесс в 17% случаев, а частота полных ремиссий составляет 68%. Молекулярно-генетический анализ опухолевой ткани показал, что примерно треть генов, которые наиболее ярко экспрессируются при ПМБКЛ, не определяются при ДВКЛ и в то же время обнаруживаются при классической лимфоме Ходжкина (ЛХ). Международная кооперативная группа по изучению экстра nodальных лимфом провела ретроспективный анализ 426 случаев, диагностированных как ПМБКЛ. Больные разделились на 3 группы в зависимости от проведенного лечения (СНОР vs МАСОР-B vs ВД-лечение). Частота полных ремиссий после химиолучевого лечения составила 61, 79 и 75% соответственно, а 10-летняя выживаемость — 44, 71 и 77%. Канадские ученые показали статистически значимые преимущества программы МАСОР-B перед СНОР по 5-летней выживаемости (87 и 71%), в то же время добавление мабтеры к стандартной схеме СНОР увеличивает сроки жизни больных с 71 до 82%. Необходимо отметить, что выживаемость без прогрессирования несколько лучше в группе больных, не получавших впоследствии лучевой терапии. Возможно, применение ПЭТ позволит выделить группу больных с активной остаточной болезнью после химиотерапевтического этапа, которым будет показана лучевая терапия.

В своей презентации проф. Н.К. Мюллер-Херменлинк (Германия) подробно осветил клинико-иммуноморфологические и генетические особенности CD5+ В-клеточной лимфомы, исходящей из наивных (немутировавших) В-клеток мантийной зоны фолликула. Заболевание составляет примерно 5—10% от всех НХЛ, встречается чаще у мужчин в зрелом возрасте, в 80% случаев диагностируются генерализованные стадии болезни с частым экстра nodальным вовлечением (костный мозг, желудочно-кишечный тракт — ЖКТ, кольцо Вальдейера). Описано несколько клинических вариантов этого заболевания. ЛЗМ со спленомегалией и лейкоемической диссеминацией чаще встречается у пожилых мужчин, характеризуется увеличением селезенки, лимфоцитозом крови без периферической лимфаденопатии и плохим прогнозом. Следующим клиническим вариантом является первичная интестинальная ЛЗМ, или злокачественный лимфоматозный полипоз, для которого характерны экспрессия адгезивных молекул, «homing» рецепторов (альфа4бета7интегрин) и неблагоприятное течение болезни. Другим агрессивным вариантом заболевания является так называемая мантийноклеточная лейкоemia, которая протекает с высоким лейкоцитозом, часто с бластоидным компонентом. Кроме клинического разнообразия ЛЗМ имеет и морфологическую гетерогенность и различается по характеру роста опухоли. Выделяют диффузный (70%), нодулярный (20—50%) и перифолликулярный (10%) типы ЛЗМ. Этот вариант заболевания необходимо дифференцировать от других В-клеточных опухолей, в частности, от хронического В-клеточного лимфоblastного лейкоза с перифолликулярным характером роста, от CD5+ ЛМЗ, ФЛ и CD5+ ДВКЛ. ЛЗМ диагностируется при выявлении мономорфной популяции клеток малого, среднего или крупного размера с узким ободком цитоплазмы, с перифолликулярным, нодулярным или диффузным характером роста. В абсолютном большинстве случаев опухолевые клетки CD5-позитивны, но при этом CD10, CD23, cIg-негативны. Примерно

в 75—100% случаев определяется транслокация t(11;14)(q13;q32) и встречаются вторичные хромосомные аберрации, которые касаются в основном генов, регулирующих клеточный цикл.

Кроме перечисленных ранее клинических неблагоприятных факторов (генерализованные стадии, поражение костного мозга, спленомегалия, лейкоемическая диссеминация) при ЛЗМ определены некоторые биологические факторы, которые ассоциируются с прогнозом заболевания. К ним относятся повышение митотического и пролиферативного индексов клеток, бластоидный вариант опухоли, дисрегуляция генов p27 и потеря/инактивация генов-ингибиторов регуляции клеточного цикла (p16, p21, p53). Транслокация t(11;14)(q13;q32) является визитной карточкой ЛЗМ, при этом выявляемая гиперэкспрессия белка Cyclin D1 подавляет экспрессию Cyclin D3, который обычно регулирует клеточный цикл, в частности на этапе G1-S. В литературе описано существование «нетипичной ЛЗМ», при которой опухоль имеет все клинические и иммуноморфологические характеристики ЛЗМ, но при этом характеризуется отсутствием экспрессии Cyclin D1. Молекулярный анализ в некоторых случаях выявил практически одинаковый профиль экспрессии генов при типичной ЛЗМ Cyclin D1+ и «нетипичной» ЛЗМ Cyclin D1-.

Отдельное заседание было посвящено обсуждению Т-клеточных лимфом, которые составляют примерно 10% всех НХЛ, но при этом объединяют в себе примерно 17 различных вариантов заболевания. Схематически их можно разделить на 4 большие подгруппы:

- зрелоклеточные Т-клеточные лейкоемии (Т-пролифогитарная лейкоemia, агрессивная НК-клеточная лейкоemia, HTLV1+ лейкоemia взрослых, лейкоemia из крупных гранулярных лимфоцитов);
- кожные лимфомы (грибовидный микоз/синдром Сезари, анапластическая Т/О крупноклеточная лимфома, кожная форма);
- нодальные нелейкемические и некожные лимфомы (периферическая неспецифицированная лимфома, генерализованная анапластическая Т/О крупноклеточная лимфома, ангиоиммунобластная лимфома);
- экстра nodальные нелейкемические и некожные лимфомы (назальная НК/Т-клеточная лимфома, подкожный панникулит, гепатоспленическая, энтеропатическая Т-лимфома).

Нодальные и экстра nodальные варианты периферических Т-клеточных лимфом были подробно освещены в презентации проф. Ф. Даморе (Дания). Наиболее благоприятным вариантом Т-клеточных лимфом считается крупноклеточная анапластическая ALK+ лимфома, при которой 5-летняя выживаемость больных превышает 70%, при других нодальных вариантах этот показатель равен 30—40%, а при экстра nodальных — 15—30%.

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АКЛ) морфологически характеризуется диффузной инфильтрацией крупными бластоидными клетками с разной конфигурацией ядер или многоядерными клетками. Опухолевые клетки EMA+/-, CD30+, в 85—90% случаев в клетках определяется клональная перестройка Т-клеточного рецептора и у 75% больных выявляется транслокация t(2;5) с гиперэкспрессией белка ALK, которая имеет важное прогностическое значение. Существуют две клинические формы заболевания: первично кожная АКЛ и первично генерализованная АКЛ. Кожная форма часто встречается у пожилых больных и отличается индолентным течением вне зависимости от экспрессии белка ALK. В отличие от кожной формы первично генерализованная АКЛ встречается чаще у молодых людей, является лимфаденопатией с частым вовлечением экстра nodальных зон (мягкие ткани, кости). Крайне неблагоприятным течением характеризуются ALK-негативные варианты заболевания.

Наиболее распространенным вариантом среди Т-клеточных лимфом является периферическая неспецифицированная Т-клеточная лимфома (ПНТЛ). Для этого варианта лимфомы МПИ, определяющий степень раннего прогрессирования заболевания, образуется из суммы следующих неблагоприятных фак-

торов: пожилой возраст, тяжелое соматическое состояние, высокий уровень ЛДГ и поражение костного мозга (при наличии всех четырех факторов 5-летняя выживаемость не превышает 10%). Неблагоприятное течение заболевания ассоциируется также с наличием генома вируса Эпштейна — Барр в опухолевых клетках. Иммуноморфологически опухоль характеризуется диффузной пролиферацией плеоморфных CD3+, CD4+/CD8- Т-клеток. В 90—95% случаев определяется реаранжировка генов Т-клеточных рецепторов, в то время как гены, кодирующие синтез иммуноглобулинов, находятся в своей зародышевой конфигурации. Клинически ПНТЛ часто проявляется генерализованной лимфаденопатией, наличием симптомов интоксикации и поражением костного мозга. Частота полных ремиссий (ПР) на лечении по схеме СНОР составляет примерно 50%, 5-летняя общая выживаемость не превышает 30—40%. Основными путями улучшения результатов являются применение ВД-лечения с последующей ауто- или аллотрансплантацией в 1-й линии терапии, внедрение новых методов лечения, в том числе и новых моноклональных антител. Представлены результаты трех больших кооперативных исследований по применению ВД-лечения у больных ПНТЛ в 1-й линии. Все три исследования различались между собой индукционным этапом: в испанском исследовании ($n=40$) применялись 3maxi-CHOP+3ESHAP, немецкая группа ($n=75$) использовала 4CHOP+1Dexa-BEAM, североамериканская группа ($n=99$) — 6CHOP-14. Необходимо отметить, что 25—60% больных в этих исследованиях не дошли до этапа ВД-лечения в основном из-за раннего прогрессирования болезни или токсичности лечения. Предварительные результаты говорят об эффективности применения ВД-лечения (частота ПР составила 65%), однако 4-летняя выживаемость больных не превышает 40%. Одним из путей повышения эффективности индукционного этапа без дальнейшей интенсификации химиотерапии является проведение иммунохимиотерапии. Мишенью для терапевтических моноклональных антител при ПНТЛ являются антигены CD52, CD25, CD5, CD7, CD30, CD4.

Антиген CD30 является членом суперсемейства рецепторов факторов некроза опухоли и низкоаффинных факторов роста нервов. Этот антиген является важным диагностическим маркером при ЛХ и гиперэкспрессируется при Т-клеточных лимфомах. Антитела к антигену CD30 (SGN-30) в настоящее время применяются в рамках клинических исследований при ЛХ, анапластической крупноклеточной лимфоме и ПНКЛ. Предварительные результаты указывают на хорошую переносимость препарата (4, 6, 12 мг/кг еженедельно в течение 6 нед) и наличие отчетливого противоопухолевого ответа.

Следующими моноклональными антителами являются анти-CD4 антитела (HuMAX CD4, Zanolimumab). Этот антиген присутствует на 90% Т-клеток при ПНТЛ. Во II фазе клинических исследований данный препарат использовался в разных дозах (начальная доза 280 мг еженедельно, затем повышение дозы до 560 мг при ранних стадиях и 980 мг при генерализованных). Показано, что эскалация дозы приводит к быстрой деpleции периферических CD4+ Т-клеток уже ко 2—3-й неделе лечения, что реализуется в виде частичной ремиссии или стабилизации процесса.

Наиболее эффективными при Т-клеточных лимфомах являются анти-CD52 антитела (кэмпас, Campath-1H, Alemtuzumab). Данный антиген экспрессируется на поверхности большинства опухолевых Т-клеток. В многочисленных клинических исследованиях показана эффективность препарата в комбинации с химиотерапией при ПНТЛ. Общий противоопухолевый ответ у больных с рецидивами и резистентным течением заболевания составляет примерно 36%. В настоящее время продолжаются более 10 исследований, где кэмпас применяется в комбинации с СНОР-21 или СНОР-14 у первичных больных. Препарат может применяться подкожно или внутривенно. Большое рандомизированное кооперированное исследование по лечению первичных больных ПНТЛ предлагает следующий дизайн протоколов:

- для пожилых больных 6 СНОР-14 vs 6 А-СНОР-14;
- для молодых больных 6 СНОР-14 + ВД-лечение с ауто-трансплантацией vs 6 А-СНОР-14 + ВД-лечение с ауто-трансплантацией.

Исследователи предупреждают о возможных побочных эффектах при применении кэмпаса, таких как реактивация вирусной и грибковой инфекции, и призывают к профилактическому назначению соответствующих препаратов, а также к постоянному сердечному мониторингу (есть некоторые данные о кардиотоксичности препарата). Необходимо отметить, что в рамках клинических исследований кэмпас применяется в комбинации с другими схемами (СНОЕР-14, Da-EPOCH, FCD).

Второй день конференции был посвящен обсуждению индолентных лимфом и хронического лимфолейкоза. Основные иммуноморфологические и молекулярно-генетические аспекты различных вариантов индолентных В-клеточных лимфом представил проф. Н. К. Мюллер-Херменлинк (Германия). ФЛ является второй по частоте лимфоидной опухолью (30% от НХЛ) и отличается клиническим и морфологическим разнообразием. При ФЛ микроскопически выявляется хорошо организованная шаровидная структура, в которой наряду с опухолевыми В-лимфоцитами присутствуют реактивные CD4+ Т-лимфоциты и фолликулярно-дендритные клетки. Опухолевые клетки не подвергаются апоптозу, физиологически индуцируемому неопухолевым микроокружением. Основной причиной блокирования апоптоза является транслокация $t(14;18)$ с гиперэкспрессией антиапоптотического белка BCL2.

В зависимости от характера роста опухоли ФЛ разделяют на нодулярную, нодулярно-диффузную и преимущественно диффузную. Кроме этого, определено 3 цитологических типа ФЛ, которые отражают клеточный состав опухоли по числу centroblasts в поле зрения (<50 , $50-150$, >150). Это разделение ФЛ на типы имеет важное клиническое значение. К лимфомам с индолентным течением можно отнести только ФЛ типов 1, 2 и 3А (последний представлен centroblasts и centrocytes), в то время как ФЛ цитологического типа 3В относится к blast-ным лимфомам, при которых centrocytes не определяются. Эта морфологическая гетерогенность подтверждается и на биологическом уровне, так как определяются принципиальные различия по уровню экспрессии ключевых маркеров (CD10, BCL2, p53, cIg) между 3А и 3В типами ФЛ. Кроме того, транслокация $t(14;18)$ встречается в 86% случаев при ФЛ типов 1, 2, в 69% при ФЛ 3А и не определяется при ФЛ типа 3В. В ряде случаев отмечается частичная инфильтрация опухоли в исследуемом материале, что наряду с присутствием реактивных фолликулов с большой степенью вероятности может говорить о начальных, локальных проявлениях заболевания.

В последнее время стали выделять отдельные экстраординарные варианты ФЛ. Это кожная ФЛ, которая, несмотря на частые рецидивы, характеризуется индолентным течением, локализуется преимущественно в районе головы и шеи и является $t(14;18)$ -негативной. Описана также первичная, $t(14;18)$ -позитивная ФЛ ЖКТ, которая характеризуется индолентным течением. В редких случаях в литературе можно встретить описания ФЛ у детей. Чаще всего это локализованные экстраординарные опухоли (миндалины, носоглотка, яички, ЖКТ), морфологически обычно 2-го или 3-го цитологического типа.

Обобщая представленные данные, можно заключить, что ФЛ объединяет гетерогенную группу заболеваний, различающихся по клиническому течению и прогнозу. На сегодняшний день определены несколько факторов риска, предопределяющих прогноз болезни. Это клинические параметры (FLIPI-3), экспрессия антиапоптотических белков и индекс пролиферации клеток, а также цитогенетические нарушения (перестройка гена TP53, делеция хромосомы 6q25q27). Очень интересные результаты были получены при анализе выживаемости больных в зависимости от профиля экспрессии генов при ФЛ. Оказалось, что гены, ассоциированные с прогнозом заболевания, экспрессируют-

ся не опухолевыми В-лимфоцитами, а сцеплены с клетками реактивного микроокружения, участвующими в реализации иммунного ответа. Больные с преобладанием иммунного ответа 1-го типа, реализуемого посредством Т-лимфоцитов, имеют благоприятное течение заболевания. В то же время в случае преобладания в опухолевой ткани лимфомаассоциированных макрофагов (LAM — иммунный ответ 2-го типа) течение заболевания крайне неблагоприятное (в первом случае медиана выживаемости составляет 16,5 года, во втором случае — всего 6 лет). Таким образом, только комплексный подход в оценке болезни с учетом клинических, иммуноморфологических и молекулярно-генетических особенностей опухолевой ткани позволяет выделить больных с возможным неблагоприятным течением ФЛ, которым необходимо планировать более интенсивное лечение.

Клинические аспекты и возможности лечения индолентных лимфом представил проф. М. Джельмини (Швейцария). Диапазон тактических подходов к лечению ФЛ очень широк и включает как метод простого наблюдения, так и интенсивное лечение с последующей ауто- или аллотрансплантацией костного мозга. В то же время 10-летняя выживаемость больных ФЛ, которые наблюдались в Стенфордском университете с 1960 по 1996 г., принципиально не различалась и составляла примерно 60%, причем кривые выживаемости не выходили на плато, продолжая снижаться с годами. Только две инновации, подтвержденные в многоцентровых рандомизированных исследованиях, реально улучшили показатели выживаемости больных — это добавление интерферона и ритуксимаба к стандартной химиотерапии. Метаанализ 10 контролируемых исследований показал преимущество в выживаемости больных при условии добавления интерферона в дозе 5 млн МЕ ежедневно к проводимой химиотерапии. Применение комбинации ритуксимаба с различными схемами химиотерапии 1-й линии (R+CVP, R+CHOP, R+MCP) оказалось высокоэффективным при меньшей токсичности и хорошей переносимости по сравнению с интерферонами. Как же все-таки врачу определиться с выбором метода лечения? Первое, на что необходимо обратить внимание, это МПИ больного (FLIPI), который образуется при суммировании следующих неблагоприятных факторов: возраст старше 60 лет, уровень гемоглобина менее 12 г/дл, повышение уровня ЛДГ, III—IV стадии заболевания и вовлечение в опухолевый процесс более четырех зон поражения. Согласно FLIPI, больные разделяются на группы низкого (0—1 фактор), промежуточного (2 фактора) и высокого риска (3—5 факторов). 10-летняя выживаемость больных составляет 71, 51 и 36% соответственно. Следующим моментом, влияющим на выбор программы лечения, являются морфологические особенности опухоли. На большом материале показано, что результаты лечения больных ФЛ цитологических типов 1, 2 и 3 не различаются только в том случае, если больные получали лечение по антрациклиносодержащим схемам типа CHOP. В настоящее время продолжаются исследования биологических и молекулярно-генетических особенностей опухолевой ткани, которые наравне с клиническими факторами прогноза позволяют выделить неблагоприятную группу больных ФЛ, которым надо планировать более интенсивное лечение с самого начала. Для этой группы больных возможно применение ВД-лечения в первой ПР, хотя все контролируемые исследования, которые ранее демонстрировали преимущество интенсивного метода перед стандартным лечением, проводились, как принято теперь говорить, «до эры применения ритуксимаба». Что же касается больных с благоприятным прогнозом, то альтернативой простому наблюдению или монотерапии хлорбутином может явиться монотерапия мабтерой. В настоящее время проводятся различные клинические исследования, которые помогут определить оптимальные режимы и схемы монотерапии мабтерой, а также длительность использования мабтеры в качестве поддерживающего лечения. Наиболее часто используются 4—6 еженедельных введений мабтеры с последующим поддерживающим режимом — одно введение каждые 2—3 мес в течение 2 лет или до развития рецидива. Интересные

данные получены при сопоставлении результатов CHOP, R-CHOP и 6 введений мабтеры в качестве терапии 1-й линии у больных с индолентными лимфомами. Оказалось, что полученные результаты в трех сравниваемых группах не различаются ни по частоте ремиссий, ни по их длительности. Таким образом, при индолентных лимфомах перед врачом стоит трудный выбор — менее интенсивное лечение, которое позволит больному мирно сосуществовать со своей болезнью, или более интенсивное, но соответственно и токсичное лечение, направленное на эррадикацию болезни. В выборе программы лечения необходимо учитывать совокупность всех факторов, в том числе желание и мотивацию больного.

Отдельная секция конференции была посвящена экстранодальным лимфомам.

Руководитель Московского городского центра новообразований органов зрения докт. мед. наук Е.Е. Гришина охарактеризовала современное состояние проблемы и представила данные по лечению больных с лимфомами органов зрения. Первичные экстранодальные лимфомы данной локализации встречаются в 2 раза чаще, чем поражение тканей орбиты или придаточного аппарата глаза при диссеминированных лимфомах. Лимфомы органа зрения, как правило, имеют В-клеточное происхождение, чаще бывают индолентными, а среди первичных лимфом орбиты и конъюнктивы преобладают опухоли маргинальной зоны типа MALT. Высказывают предположение о наличии хламидийной инфекции у больных первичными MALT-лимфомами конъюнктивы и орбиты. Последнее утверждение представляет большой интерес, хотя относиться к нему нужно с осторожностью. Хламидийная инфекция широко распространена, а хламидийный конъюнктивит сопровождается развитием крупных сливных фолликул на конъюнктиве век, которые можно ошибочно принять за разрастание лимфоидной ткани. MALT-лимфомы органа зрения характеризуются локальным поражением орбиты и придаточного аппарата глаза и имеют благоприятный прогноз. При проведении локальной лучевой терапии склонны к рецидивам, но рецидивы заболевания характеризуются поражением новых структур органа зрения без вовлечения в процесс других органов или лимфатических узлов. Традиционным методом лечения первичных лимфом органа зрения является локальная лучевая терапия. Техника лучевой терапии зависит от локализации опухоли в окулоорбитальной области: при поражении конъюнктивы применяется контактная бета-аппликационная терапия с использованием стронций-90 + иттрий-90 офтальмоаппликаторов. При лечении НХЛ век используется короткодистанционная рентгенотерапия. Лимфомы орбиты подвергаются облучению гамма-лучами или фотонами. Облучение осуществляется таким образом, чтобы к орбитальной опухоли подвести максимальную дозу ионизирующего излучения, а оптические среды глаза вывести из зоны лучевого воздействия. Вопрос о целесообразности лекарственной терапии первичных лимфом органа зрения остается спорным и требует дальнейшего изучения. При выявлении признаков генерализации индолентной лимфомы или при установлении агрессивного варианта заболевания с вовлечением органа зрения программа лечения начинается с применения системной моно- или химиотерапии.

Интересным опытом применения лучевой терапии в лечении экстранодальных лимфом поделилась старший научный сотрудник отделения лучевой терапии системных заболеваний ЦНИРРИ Росздрава (Санкт-Петербург) канд. мед. наук Ю.Н. Виноградова. Были представлены результаты лечения 26 больных с лимфомой органа зрения. Лучевая терапия проводилась таким образом, чтобы суммарная очаговая доза, попадающая на задние отделы глазного яблока, не превышала толерантную дозу. Это достигалось благодаря применению различных режимов облучения (статического и подвижного), а также их комбинаций. Облучение поверхностно расположенных структур глаза (конъюнктивы, веки) проводилось с помощью электронного пучка энергией 4 МэВ. Главное преимущество электронного пучка перед

тормозным и гамма-излучением состоит в резком снижении дозы в конце пробега, что позволяет избежать облучения здоровых нижерасположенных тканей. Суммарные эквивалентные дозы 36—40 Гр на пораженные зоны глаза и орбиты. Итогом современных методов лучевой терапии является полный локальный контроль болезни при условии минимальных осложнений (конъюнктивит, значительно реже — кератит и сухой эпидермит кожи век).

В своей презентации ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) канд. мед. наук И.Э. Белоусова представила характеристику первичных лимфом кожи. Первичные лимфомы кожи в основном имеют Т-клеточную природу (65%). Вместе с тем кожу могут поражать более 25 видов злокачественных опухолей лимфоидной системы, которые развиваются в ней первично или в результате прогрессии лейкозов либо нодальных или экстра nodальных лимфом других локализаций. В феврале 2005 г. опубликована новая классификация кожных лимфом ВОЗ-EORTC, которая объединила эту большую гетерогенную группу опухолей, включающую как благоприятно протекающие, так и агрессивные формы заболевания.

Наиболее часто встречающейся формой Т-клеточных лимфом является грибовидный микоз (ГМ). Выбор варианта лечения этого заболевания зависит от стадии распространения процесса: на ранних этапах применяются PUVA, радиотерапия, при генерализованном поражении — тотальное облучение кожи (TSEB), интерфероны, ретиноиды, моно- и полихимиотерапия (продолжительность ответа при любом варианте лечения не превышает одного года). Об опыте применения моноклональных антител (кэмпас) для лечения ГМ сообщил врач отделения гематологии ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко В.А. Доронин.

В отделении лучевой терапии системных заболеваний и лучевой патологии ЦНИРРИ (докт. мед. наук Н.В. Ильин) применяется новый метод лучевой терапии при генерализованных поражениях кожи. Сущность его заключается в том, что в пучке электронов устанавливают рассеиватель из элементов с малым атомным весом, толщину которого выбирают расчетным путем из соображений требуемой величины поля облучения и деградации энергии электронов. Пациента дополнительно накрывают эластичным тканезквивалентным материалом, устанавливаемым для достижения максимума дозы на поверхности кожи пациента в зависимости от энергии падающих на кожу электронов и глубины проникновения злокачественного процесса. Преимущества этого метода заключаются в возможности проводить тотальное облучение поверхности тела пациента в любом стандартном помещении для лучевой терапии с источником электронов, при этом возможно облучение непосредственно от поверхности кожи до заданной глубины проникновения. Этот метод исключает возможность возникновения зон переоблучения или недооблучения при расширении размера поля облучения в 2 раза.

При первичном поражении яичка речь всегда идет об агрессивных вариантах НХЛ. Обзор литературы и результаты собственных исследований по экстра nodальным лимфомам с вовлечением яичек были представлены в сообщении старшего научного сотрудника отделения химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина докт. мед. наук Г.С. Тумян. Первичные лимфомы яичка относятся к наиболее распространенному типу опухолевого поражения яичка среди мужчин пожилого возраста. В 90% случаев диагностируется ДВКЛ. Это наиболее неблагоприятный вариант экстра nodальных лимфом с тенденцией к раннему метастазированию в другие органы и ткани (ЦНС, второе яичко). Применение комбинированных методов лечения, включающих орхэктомия, системную иммунохимиотерапию (R-CHOP), профилактику поражения ЦНС, лучевое воздействие на органы мошонки, в целом улучшило непосредственные результаты лечения, однако частота рецидивов остается очень высокой. По-видимому, существуют некоторые биологические особенности при первичной локализации лимфомы в яичке, которые определяют темпы и пути ее метастазирования. Несмотря на проводи-

мую профилактику интратекальным введением метотрексата наиболее уязвимой зоной метастазирования остается ЦНС. Не уменьшилось число рецидивов в ЦНС и добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии (возможно, это связано с плохим проникновением препарата через гематоэнцефалический барьер). В то же время частота поражения контралатерального яичка достоверно ниже у больных, получавших лучевую терапию.

Подготовили Г.С. Тумян и Е.А. Османов

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Три доклада на конференции были посвящены хроническому лимфолейкозу: доклад Джона Гриббена (J.G. Gribben, Лондон), Е.А. Никитина (Гематологический научный центр РАМН) и Т.Е. Бялик и соавт. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН).

Во всех трех докладах представлен анализ результатов терапии в зависимости от прогностических факторов.

Если суммировать основные положения этих докладов, перекликающихся по тематике и выводам, можно сказать следующее.

Стадии болезни, выделяемые Binet и Rai, отражают массу опухоли, но не ее биологические особенности. В настоящее время выделены признаки, которые являются факторами прогноза, поскольку отражают биологические свойства опухоли и поэтому могут и должны учитываться при выборе терапии с самого начала болезни. Многими исследованиями, результаты которых оценены к настоящему времени, показано, что на частоту общего ответа на терапию, частоту ПР, длительность безрецидивной и общей выживаемости достоверно влияют прежде всего мутационный статус болезни (составляют субстрат опухоли лимфоциты с наличием или отсутствием мутаций генов варибельного региона тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов) и наличие и характер хромосомных aberrаций.

Показано, что ответ на терапию хуже, а безрецидивная и общая выживаемость короче при отсутствии соматических мутаций генов иммуноглобулинов, а также при наличии трисомии 12 или 12q (12q+), делеции длинного плеча хромосомы 11 (11q-) и особенно при обнаружении делеции короткого плеча хромосомы 17 (17p-). Отрицательное прогностическое значение двух последних aberrаций обусловлено тем, что при каждой из них нарушается сигнальный путь с участием «стража генома», гена Trp53. В результате этого клетки с повреждениями ДНК (во всяком случае, их значительная часть), вызванными, например, действием пуриновых аналогов, не подвергаются апоптозу, а выживают, чем и можно объяснить быстро наступающие рецидивы.

Несколько меньшими, но все же значимыми являются признаки, которые могут быть оценены при наблюдении больного любым лечебным учреждением: время удвоения числа лимфоцитов (при удвоении этого числа за менее чем 12-месячный период прогноз плохой), уровень 2-микрoglobулина (любое его повышение по сравнению с нормальным значением прогностически неблагоприятно) и особенно наличие или отсутствие на лимфоцитах экспрессии антигена CD38 (при наличии экспрессии более чем на 20% лимфоцитов прогноз неблагоприятный).

В докладах подчеркивалось, что по данным многих исследований, проведенных к настоящему времени, наиболее эффективными из применяемых в настоящее время средств являются флударабин и флударабинсодержащие режимы — сочетание флударабина с циклофосфаном и сочетание флударабина с циклофосфаном и моноклональными антителами против антигена CD20 (мабтера). При использовании последнего сочетания безрецидивная выживаемость, по данным ряда исследований, увеличивается до 5—6 лет. По данным нескольких международных исследований, в которых суммарно оценены результаты лечения более 1000 больных, при использовании сочетания флударабина с циклофосфаном число ПР и длительность безрецидивного периода в 2 раза превышают эти показатели после лечения только флударабином.

В настоящее время появились антитела к антигену CD52 (кэмпас), с помощью которых удается у ряда больных получить молекулярные ремиссии.

Наличие нескольких эффективных препаратов ставит вопрос о показаниях к использованию каждого из них и их сочетаний у больных с разными прогностическими показателями.

Во всех докладах на основании опубликованных международных и собственных данных подчеркивалось, что у больных с вышеперечисленными неблагоприятными факторами прогноза наилучшие результаты по числу ПР, длительности безрецидивного периода и общей выживаемости достигаются при лечении сочетанием флударабина, циклофосфана и мабтеры. При получении ПР медиана безрецидивного периода не достигается за 6-летний срок наблюдения, в то время как при частичной она составляет 42—45 мес. В докладе Т.Е. Бялик и соавт. на основании собственных наблюдений показано, что с помощью сочетания флударабина, циклофосфана и мабтеры большое число ПР достигается как в CD38-негативной, так и в CD38-позитивной группах, однако в последней несколько

раньше и чаще наступают рецидивы. Авторы сообщают, что с помощью указанного сочетания препаратов удается получить ремиссии, иногда полные, даже у больных, которые рефрактерны ко всякой другой терапии — это больные с 17p-. Правда, длительность безрецидивного периода у этих больных короче, чем у больных без указанной аберрации. Е.А. Никитин на основании анализа данных литературы показал, что при современной терапии частота ремиссий при отсутствии 17p- составляет почти 90%, в то время как при ее наличии — лишь около 54%. Медиана выживаемости составляет в группе с указанной аберрацией 15,9 мес, у больных без этой аберрации не достигнута за время наблюдения, 75% больных живы с медианой наблюдения 43,8 мес. Возможно, этой группе больных показано с самого начала лечение сочетанием флударабина с кэмпасом, однако к настоящему времени нет достаточного числа наблюдений по использованию такого сочетания. Следует подчеркнуть, что в настоящее время все указанные препараты, в том числе кэмпас, имеются в нашей стране.

Подготовила М.А. Волкова

МАТЕРИАЛЫ X РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА. «ГЕМОБЛАСТОЗЫ»

С 21 по 23 ноября 2006 г. в Москве прошел X Российский онкологический конгресс. Вопросам онкогематологии были посвящены следующие доклады.

Использование велкейда при множественной миеломе (канд. мед. наук О.М. Вотякова). В лекции освещались механизм действия препарата велкейд (ингибитор протеасом), результаты международного опыта его применения в режиме монотерапии и полихимиотерапии при впервые диагностированной множественной миеломе (ММ), рецидивах и резистентном течении ММ, лечение комбинацией велкейд + мелфалан + преднизолон больных пожилого возраста, использование велкейда перед сбором гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), перспективы применения препарата, например, в сочетании с леналидомидом, талидомидом. Помимо этого были детально представлены собственные результаты терапии велкейдом (18 пациентов).

Место кэмпаса в терапии хронического лимфолейкоза (канд. мед. наук Е.А. Никитин). Автор доклада рассказал о механизме действия кэмпаса — моноклональных антител (МКА) к антигену CD52, привел результаты зарубежных исследований кэмпаса при рецидивах и резистентном течении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Докладчик привел данные совместной работы ГНЦ и РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по лечению кэмпасом больных ХЛЛ (5 пациентов), а также сообщил об исследовании схемы CFAR (циклофосфамид + флудара + алемтузумаб + ритуксимаб) в качестве терапии «спасения», проводимом в M.D. Anderson Cancer Center. Возможность совместного применения разных МКА послужила поводом для дискуссии о целесообразности сочетания алемтузумаба и ритуксимаба при ХЛЛ.

Новое в терапии Т-клеточных неходжкинских лимфом (кэмпас) (чл.-корр. РАМН проф. И.В. Поддубная). В докладе была представлена роль ритуксимаба в терапии неходжкинских лимфом (НХЛ), в частности схемы R-CVP как нового стандарта терапии 1-й линии фолликулярной лимфомы, а схемы R-CHOP — для терапии диффузной крупноклеточной лимфомы. Схема R-CHOP является обязательной составляющей поддерживающей терапии индолентных лимфом. Автор обратила внимание на исследования, продемонстрировавшие увеличение выживаемости у больных индолентными лимфомами по сравнению с группой наблюдения при использовании мабтеры в качестве поддерживающей терапии. Далее в докладе широко освещалось многообразие Т-клеточных НХЛ с иммунофенотипом клеток периферических лимфоидных органов, в том числе с точки зрения

градации агрессивности течения. Сравнивались результаты разных протоколов терапии: 3 курса MAXI-CHOP → 3 курса ESHAP → высокодозная химиотерапия; 4 курса CHOP-21 → DexamBEAM с последующим сбором ГСК → режим кондиционирования → аутологичная трансплантация ГСК; 3 курса CHOP-14 → селекция больных → 3 курса CHOP-14 → высокодозная химиотерапия. Сообщалось о роли кэмпаса в лечении периферических Т-клеточных лимфом в виде монотерапии и в сочетании с химиотерапией, например, по схеме алемтузумаб + CHOP-14. Приводились данные о терапии (в рамках клинических испытаний) периферических НХЛ комбинацией ритуксимаба и бортезомиба (велкейд). Лекция отличалась сочетанием насыщенности представленного материала и его доступного изложения.

Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: dasatinib (проф. Н.Д. Хорошко). Лекция была посвящена новому препарату дазатинибу, представляющему собой новый ингибитор BCR-ABL и киназ семейства SRC, который позволяет получить высокую частоту гематологического и цитогенетического ответов при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) и преодолеть резистентность этого заболевания к гливеку. По данным, представленным автором, дазатиниб в 325 раз превосходит по активности гливек *in vitro* и проявляет активность в отношении C-KIT, PDGFR α и β , что открывает возможности для лечения других хронических миелопролиферативных заболеваний. Согласно результатам международного исследования дазатиниба при ХМЛ, полный гематологический ответ достигается у 92%, полный цитогенетический ответ — у 21%, большой цитогенетический ответ — у 35% пациентов. Собственный клинический опыт исследования дазатиниба представлен результатами терапии 29 больных ХМЛ. Один из выводов доклада — дазатиниб может быть альтернативой иматинибу у резистентных больных.

В рамках спутных симпозиумов прочитаны лекции: «Мабтера в лечении неходжкинских лимфом» (чл.-корр. РАМН проф. И.В. Поддубная), «Терапия миелодиспластического синдрома экзогенными эритропоэтинами: новые возможности» (проф. О.А. Рукавицын, Москва). На секции молодых ученых с докладом «Прогностическое значение белков множественной лекарственной устойчивости при острых миелоидных лейкозах» выступил О.Д. Захаров, а во время сестринской сессии — канд. мед. наук О.Ю. Баранова с лекцией «Острый лейкоз: максимальная химиотерапевтическая агрессия — максимальный шанс на излечение».

ЗИНОВИЙ СОЛОМОНОВИЧ БАРКАГАН

Отечественная наука понесла огромную утрату: 27 декабря 2006 г. умер один из самых известных и уважаемых ученых нашей страны — Зиновий Соломонович Баркаган.

З.С. Баркаган родился в Одессе 25 апреля 1925 г. в семье известного профессора-терапевта. В 1946 г. он окончил лечебный факультет Одесского медицинского института и до 1950 г. работал врачом-лаборантом и ординатором Клиники госпитальной терапии под руководством акад. М.А. Ясиновского и проф. Л.А. Дмитренко. После защиты кандидатской диссертации на тему «Исследование сосудодвигательной реактивности на холод при предгипертонических состояниях, гипертонической болезни и других внутренних заболеваниях», в которой был обоснован способ выявления генетической предрасположенности к артериальной гипертензии, в 1950 г. переехал в Душанбе, где прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой госпитальной терапии Таджикистанского медицинского института.

В этот период им был внесен фундаментальный вклад в расшифровку патогенеза и разработку новых эффективных методов лечения отравлений ядами змей и членистоногих и защищена докторская диссертация на тему «Диагностика, клиника и лечение отравлений ядами змей и членистоногих Средней Азии». Его труды в области зоотоксикологии изложены в ряде монографий и руководств, в энциклопедических изданиях и справочниках, опубликованных в нашей стране и за рубежом. Они были отмечены присуждением Зиновию Соломоновичу международной премии им. П. Эрлиха и избранием его членом Лондонского королевского общества естествоиспытателей и членом правления Международной ассоциации токсикологов, где он оставался единственным представителем отечественной медицины до конца жизни. Одновременно Зиновий Соломонович являлся председателем научного совета при Зоологическом институте РАН.

В 1955 г. З.С. Баркаган организовал кафедру пропедевтики внутренних болезней Алтайского медицинского университета, которой руководил до 1997 г. С 1997 г. он был почетным профессором этого университета и научным руководителем Академического центра по патологии гемостаза при ЦНИЛ Алтайского медицинского университета, с 2003 г. — директором Алтайского филиала Гематологического научного центра РАМН.

Вторым важнейшим направлением научной деятельности З.С. Баркагана и созданной им школы было исследование патогенеза, изучение клиники, разработка методов диагностики и лечения различных видов нарушений гемостаза — синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), тромбофилий и их осложнений.

Им и его сотрудниками создана первая отечественная классификация этих состояний, он впервые предложил применение свежемороженой плазмы для лечения ДВС-синдрома. Им также была установлена ранее неизвестная закономерность трансформации асептических форм ДВС-синдрома в септические, установлена связь этого феномена с нарушением барьерной функции кишечника, что послужило основанием к применению в процессе лечения ДВС-синдрома санации кишечника, которая позволяет подавлять рецидивы процесса и снизить летальность больных.



Под его руководством разработаны новые методы диагностики и лечения гемофилических артропатий, создана оригинальная методика артрофонографии, обосновано использование радионуклидов и магнитно-резонансной томографии в диагностике гемофилических артрозов, изучены свойства синовиальной жидкости на разных этапах воспалительного процесса в суставах, впервые в мировой литературе описан и детально изучен «вторичный ревматоидный синдром» гемофилического генеза (синдром Баркагана — Егоровой). З.С. Баркаганом и его школой разработана и внедрена в практику система оригинальных методов диагностики и лечения антифосфолипидного синдрома и успешного преодоления упорного невынашивания беременности при данном состоянии. Использование этой методики

позволило почти в 100% случаев завершать беременность рождением здоровых доношенных детей.

Исследования З.С. Баркагана в области патогенеза и терапии ДВС-синдрома, в том числе при критических и терминальных состояниях, отмечены присуждением ему Государственной премии СССР (1987), именных академических премий им. М.П. Кончаловского, И.И. Ползунова, И.И. Демидова, премии Алтайского края, премии Международной ассоциации по тромбозам и гемостазу, избранием членом правления Европейской ассоциации трансфузиологов, почетным профессором Миннесотского университета (США). Под руководством З.С. Баркагана создан Федеральный центр по диагностике и лечению нарушений гемостаза, преобразованный затем в филиал Гематологического научного центра РАМН, директором которого он являлся. В 1992 г. он избран чл.-корр. РАМН, в 2002 г. — почетным гражданином Барнаула.

З.С. Баркаган был глубоким и вдумчивым клиницистом, постоянно принимал участие в самых сложных консилиумах в нашей стране и за рубежом. Он постоянно выступал с блистательными лекциями и докладами на курсах усовершенствования врачей в Москве, на съездах в США, Германии, Китае и других странах.

Под руководством З.С. Баркагана выполнены 35 докторских и 82 кандидатские диссертации. Он автор около 600 научных публикаций и 24 изобретений и патентов, им написано 40 монографий и разделов в руководствах и справочниках.

Наша наука потеряла замечательного ученого и прекрасного врача. Для его коллег, учеников и друзей утрата не менее велика: он был мудрым и добрым человеком, верным и надежным другом, любившим своих учеников и товарищей, восхищавшимся их успехами, снисходительным к их недостаткам, всегда приходившим на помощь в трудную минуту. Он был предан медицине и тем, кто в ней трудился. Все, кто знал его, всегда будут помнить не только его лекции и доклады, но и его добрую, немного лукавую улыбку, лучистый взгляд, мягкую ироничность. Его имя навсегда останется в науке, его образ — в сердцах и памяти тех, кто знал и любил его.

Сотрудники Алтайского медицинского университета,
редколлегия журнала «Онкогематология»