

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Хронический миелолейкоз —
эволюция терапии**

**Тяжелая врожденная нейтропения:
патофизиология лейкоидной
трансформации**

**Прогностическое значение
минимальной остаточной болезни
при ОЛЛ у детей**

**Экспрессия
опухолеассоциированных
генов у больных
множественной миеломой**

**Половое развитие и функция гонад
у детей после аллогенной ТГСК**

2

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ONCOHEMATOLOGY

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., д.м.н. Е.В. Самочатова
Заместители главного редактора
д.м.н. В.В. Птушкин,
проф., д.м.н. Б.В. Афанасьев
Ответственный секретарь
к.м.н. Ю.В. Румянцева

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

проф., д.м.н. О.В. Алейникова (Минск)
проф., д.м.н. А.К. Голенков (Москва)
проф., д.м.н. А.И. Карачунский (Москва)
д.м.н. Е.Н. Паровичникова (Москва)
проф., д.м.н. Ю.А. Криволапов (С.-Петербург)
доц., д.м.н. М.Л. Минков (Австрия)
д.м.н. Н.В. Мякова (Москва)
к.м.н. Е.А. Никитин (Москва)
проф., д.м.н. О.А. Рукавицын (Москва)
д.м.н. С.А. Румянцев (Москва)
д.м.н. Г.И. Сидорович (Москва)
к.м.н. Л.Г. Фечина (Екатеринбург)
д.м.н. А.Л. Усс (Минск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

проф., д.м.н. Е.А. Лукина (Москва)
чл.-корр. РАМН И.В. Поддубная (Москва)
чл.-корр. РАМН А.Г. Румянцев (Москва)
к.м.н. В.А. Россиев (Самара)
проф., д.м.н. А.Г. Талалаев (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. Ye.V. Samochatova
Deputy Editor
D. Sci. V.V. Ptushkin,
Prof. B.V. Afanasyev
Executive Secretary
PhD Yu.V. Rumyantseva

EDITORIAL BOARD

Prof. O.V. Aleynikova (Minsk)
Prof. A.K. Golenkov (Moscow)
Prof. A.I. Karachunskiy (Moscow)
D. Sci. Ye.N. Parovichnikova (Moscow)
Prof. Yu.A. Krivolapov (St.-Petersburg)
D. Sci. M.L. Minkov (Austria)
D. Sci. N.V. Myakova (Moscow)
PhD Ye.A. Nikitin (Moscow)
Prof. O.A. Rukavitsin (Moscow)
D. Sci. S.A. Rumyantsev (Moscow)
D. Sci. G.I. Sidorovich (Moscow)
PhD L.G. Fechina (Yekaterinburg)
D. Sci. A.L. Uss (Minsk)

EDITORIAL COUNCIL

D. Sci. Ye.A. Lukina (Moscow)
Prof. I.V. Poddubnaya (Moscow)
Prof. A.G. Rumyantsev (Moscow)
PhD V.A. Rossiye (Samara)
Prof. A.G. Talalayev (Moscow)

О с н о в а н в 2 0 0 5 г.

Адрес редакции:
Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж, «АБВ-пресс»
тел./факс: 8(499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvgrp.ru

Заведующая редакцией Е.В. Колесникова
Редактор Н.В. Черножукова
Корректор Т.С. Овчинникова
Дизайн и верстка А.В. Амаспур
Служба подписки и распространения
С.А. Горбунова — abv@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору за соблюдением
законодательства в сфере массовых
коммуникаций и охране культурного
наследия 28 марта 2008 г.
ПИ № ФС 77-31606

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология» обязательна

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения
авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции журнала

ISSN 1818-8346
Онкогематология. 2009. № 2. 1—80
© ООО «АБВ-пресс», 2009

Подписной индекс в каталоге
«Почта России» — 12313
«Пресса России» — 42167

Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж 1500 экз.



2009

СОДЕРЖАНИЕ

ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Е.Г. Ломаца, Д.В. Моторин, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий

Хронический миелолейкоз — до и после применения иматиниба (Часть I) 4

Н.Н. Савва, О.В. Красько, М.В. Белевцев, В.П. Савицкий, Н.В. Мигаль, О.В. Алейникова

**Прогностическое значение минимальной остаточной болезни
для безрецидивной выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом
на протоколе ОЛЛ-МБ-2002 (однофакторный и многофакторный анализ) 17**

А.А. Семенова, И.В. Поддубная, Н.А. Пробатова, Е.А. Османов, Е.Н. Сорокин

**К вопросу о дифференциальной диагностике лимфомы Ходжкина
и анапластической крупноклеточной лимфомы Т-фенотипа 22**

С.В. Грицаев, К.М. Абдулкадыров, Д.И. Шихбабаева, И.С. Мартынкевич, С.А. Тиранова

**Опыт применения Дакогена для лечения больных миелодиспластическим синдромом
и хроническим миеломоноцитарным лейкозом. 28**

Т.И. Поспелова, Н.В. Скворцова, И.Н. Нечунаева

Результаты лечения множественной миеломы препаратом бортезомиб 35

И.В. Ткаченко, Б.В. Тесленко, А.Г. Румянцев

**Комплексная реабилитация детей с острым лимфобластным лейкозом
в состоянии длительной ремиссии. 42**

БИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Т.В. Гапонова, Л.П. Менделеева, А.В. Мисюрин, Е.В. Варламова, В.Г. Савченко

**Экспрессия опухолеассоциированных генов *PRAME*, *WT1* и *XIAP*
у больных множественной миеломой. 52**

Ю. Скокова, К. Вельте

Тяжелая врожденная нейтропения: патофизиология лейкемоидной трансформации. 57

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

*Л.И. Папуша, Д.Н. Балашов, А.Н. Тюльпаков, Е.В. Скоробогатова,
Е.Е. Курникова, Ю.В. Скворцова, А.А. Масчан*

**Половое развитие и функция гонад у детей и подростков
после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
с использованием различных режимов кондиционирования. 61**

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

*Н.Ю. Шиповская, Е.В. Самочатова, О.Б. Полушкина, М.А. Масчан,
И.И. Калинина, А.Н. Грацианская, М.Н. Костылева, А.А. Масчан*

**Исследование непосредственных побочных эффектов отечественного биоаналога
филграстима (Лейкостим®) при лечении и профилактике нейтропении у детей 70**

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

В.В. Птушкин

**Рекомендации по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбозмболий
у больных с онкологическими заболеваниями 75**

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ

Н.В. Жуков, И.А. Курмуков

Письмо в редакцию 79

C O N T E N T S

HAEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT AND SUPPORTIVE CARE

E.G. Lomaia, D.V. Motorin, E.G. Romanova, A.Yu. Zaritzkiy

Chronic myeloid leukemia — before and after imatinib (First part)	4
--	----------

N.N. Savva, O.V. Kras'ko, M.V. Belevtcev, V.P. Savitskiy, N.V. Migal, O.V. Aleinikova

Minimal residual disease prognostic value for relapse-free survival of children with acute lymphoblastic leukemia treating according to ALL-MB-2002 protocol (monofactorial and multifactorial analysis)	17
---	-----------

A.A. Semenova, I.V. Poddubnaya, N.A. Probatova, E.A. Osmanov, E.N. Sorokin

To the issue of differential diagnosis of Hodgkin lymphoma and T-phenotype anaplastic large-cell lymphoma (ALCL)	22
---	-----------

S.V. Gritzaev, K.M. Abdulkadirov, D.I. Shikhbabaeva, I.S. Martinkevich, S.A. Tiranova

Dacogen administration experience for treatment of patients with myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia	28
--	-----------

T.I. Pospelova, N.V. Skvortzova, I.N. Nechunaeva

Results of multiple myeloma treatment with bortezomib	35
--	-----------

I.V. Tkachenko, B.V. Teslenko, A.G. Rumyantsev

Complex rehabilitation of children with long-term acute lymphoblastic leukemia remission	42
---	-----------

BIOLOGY OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

T.V. Gaponova, L.P. Mendeleva, A.V. Misurin, E.V. Varlamova, V.G. Savchenko

PRAME, WT1 and XIAP tumor-associated genes expression in multiple myeloma patients	52
---	-----------

J. Skokowa, K. Welte

Severe congenital neutropenia: pathophysiology of leukemogenic transformation	57
--	-----------

HEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

L.I. Papusha, D.N. Balashov, A.N. Tul'pakov, E.V. Skorobogatova,

E.E. Kurnikova, Y.V. Skvortsova, A.A. Maschan

Sexual development and gonads function in children and adolescents after allogeneic stem cell transplantation using different conditioning regimes	61
---	-----------

PHARMACOTHERAPY

N.Yu. Shipovskaya, E.V. Samochatova, O.B. Polushkina, M.A. Maschan,

I.I. Kalinina, A.N. Gracianskaya, M.N. Kostileva, A.A. Maschan

Immediate side effects study of locally manufactured filgrastim («Leucostim®») in neutropenia treatment and prophylactics in children	70
--	-----------

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS	75
--	-----------

CORRESPONDENCE	79
-----------------------	-----------

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ — ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИМАТИНИБА (Часть I)

Е.Г. Ломаиа¹, Д.В. Моторин¹, Е.Г. Романова¹, А.Ю. Зарицкий^{1,2}

¹ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; ²ФГУ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Контакты: Екатерина Геннадьевна Романова katrin51297@mail.ru

Первый успешный опыт проведения эффективной таргетной терапии был достигнут при применении иматиниба в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ). Заболевание, ранее считавшееся практически некурабельным, в настоящее время поддается вполне успешному контролю с помощью малотоксичной консервативной терапии. На фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ у большинства пациентов с ХМЛ возможно достижение стабильной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии, а у части из них лейкоэмические клетки не удается обнаружить и с помощью самых чувствительных молекулярных методов исследования. В I части статьи отражены данные литературы по патогенезу ХМЛ, современным критериям фаз и групп риска развития болезни, а также роли препаратов интерферона-альфа и аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток в эру иматиниба и новых ингибиторов тирозинкиназ.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, диагностика хронического миелолейкоза, интерферон-альфа, аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA – BEFORE AND AFTER IMATINIB (First part)

E.G. Lomaia¹, D.V. Motorin¹, E.G. Romanova¹, A.Yu. Zaritskiy^{1,2}

¹Federal Almazov hearth, blood and endocrinology Centre, St-Petersburg; ²St-Petersburg Pavlov State Medical University, St-Petersburg

The first successful experience effective target therapy has been achieved at imatinib administration in chronic myeloid leukemia (CML) treatment. Disease early considered practically incurable, now successful controlled using little toxic conservative therapy. During tyrosine kinase inhibitors therapy it is possible to achieve stable hematological and cytogenetic remission at the majority of CML patients, and at same patients leukemic cells do not detected by most sensitive molecular methods. In the first part of article literature data concerning CML pathogenesis, modern phases and risk group criteria, and role of interferon alpha and hematopoietic stem cells transplantation in imatinib and other tyrosine kinase inhibitors era are discussed.

Key words: chronic myeloid leukemia, CML diagnostics, interferon alpha, hematopoietic stem cells transplantation.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) оказался первым описанным в литературе лейкозом [1, 2]. Впервые при этом заболевании была выявлена специфическая хромосомная поломка (филадельфийская хромосома).

Именно при ХМЛ был разработан специфический таргетный подход к лечению — воздействие на функционирование онкогена препаратом иматиниб мезилат (ИМ) [3] — Гливек® («Новартис Фарма АГ», Швейцария).

Эффективность ИМ, безусловно, превосходит все ранее известные терапевтические средства, применяемые у больных ХМЛ (миелосан, гидроксимочевина, интерферон-α — ИФН-α, аллотрансплантация). В настоящее время во всем мире ИМ является препаратом 1-й линии терапии для подавляющего большинства больных ХМЛ. Аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) и препараты новой генерации ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) используются в качестве 2-й и последующих линий терапии у больных в хронической фазе (ХФ) ХМЛ с резистентностью к ИМ или его непереносимостью. При этом для пациентов в фазах акселерации (ФА) и бластного криза (БК) аллоТГСК по-прежнему остается наиболее эффективным методом терапии, однако ее применение целе-

сообразно после достижения гематологической и даже цитогенетической ремиссии с помощью ИТК.

Для получения оптимального эффекта от использования современных методов терапии (ИМ, новые ИТК, аллоТГСК) необходимо четко следовать рекомендациям, основанным на результатах проведенных широкомасштабных клинических исследований. Естественно, по мере накопления новых научных и практических данных настоящие рекомендации будут претерпевать уточняющие изменения. В настоящее время основной задачей является максимальное использование в ежедневной практике накопленных знаний для борьбы с этим заболеванием. Следует помнить о том, что обманчиво благоприятное течение ХФ заболевания ранее неуклонно приводило к развитию фатального бластного криза. Спасти пациента с ХМЛ можно только при адекватном использовании всего арсенала современных методов обследования и лечения.

Эпидемиология, этиология и патогенез ХМЛ

Эпидемиология. Заболеваемость ХМЛ достигает 1–1,5 на 100 000 населения. Несмотря на то что ХМЛ встречается во всех возрастных группах, больные моложе 20 лет составляют <10%, а у детей заболевание встречается крайне редко — <5% случаев всех гемобластозов. Несколько чаще болеют муж-

чины, и соотношение мужчин и женщин составляет 1,4–2,2:1. Медиана возраста больных на момент диагноза составляет 50–60 [4], а по данным Всероссийского регистра больных ХМЛ – 48 лет.

Этиология. Большинство больных ХМЛ не имеют в анамнезе сведений о контакте с ионизирующей радиацией или химическими канцерогенами. Однако при очевидном контакте с ионизирующей радиацией вероятность возникновения ХМЛ повышается с увеличением дозы облучения, полученного пациентом. Латентный период до развития ХМЛ после облучения большими дозами радиации варьирует от 4 до 11 лет. В Японии после атомной бомбардировки заболеваемость ХМЛ достигла своего пика через 10 лет. Этот показатель был в 50 раз выше у людей, находящихся в зоне радиации, по сравнению с остальным населением [5–7]. Участие каких-либо других факторов в развитии ХМЛ не подтверждено эпидемиологическими исследованиями.

Патогенез. ХМЛ – клональное миелопролиферативное заболевание, возникающее вследствие реципрокной транслокации t(9;22)(q34;q11) между хромосомами 9 и 22, в результате которой на 22-й хромосоме (филадельфийская хромосома, аббревиатура Ph) образуется химерный ген *BCR-ABL*, кодирующий белок p210^{BCR-ABL} с высокой тирозинкиназной активностью. Достаточно ли появления Ph-хромосомы для развития ХМЛ? Вероятно, да. Показано, что ТГСК, трансфицированной геном *BCR-ABL*, экспериментальным животным приводит к развитию у них ХМЛ-подобного заболевания [8].

Тирозинкиназы – ферменты, участвующие в фосфорилировании (добавление фосфатной группы) тирозина в субстратах. Продукт химерного гена *BCR-ABL* – тирозинкиназа p210^{BCR-ABL} располагается исключительно в цитоплазме и имеет очень высокую тирозинкиназную активность [9,10]. Известно, что белок p210^{BCR-ABL} тирозинкиназный домен получает от гена *ABL*, а домен олигомеризации гена *BCR*, вероятно, ответственен за активацию данного фермента. Показано, что делеция домена олигомеризации гена *BCR* блокирует активность тирозинкиназы p210^{BCR-ABL} [11, 12]. Известно, что для входа в клеточный цикл необходимо воздействие на гемопоэтическую клетку таких цитокинов, как интерлейкин-3, колониестимулирующие факторы. Характерной особенностью белка p210^{BCR-ABL} является способность к аутофосфорилированию, приводящему к автономной активности клетки и, следовательно, практически полной ее независимости от внешних регуляторных механизмов. После присоединения аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) *BCR-ABL*-тирозинкиназа начинает фосфорилирование различных белков, участвующих практически во всех процессах жизнедеятельности клетки. Так, присоединение адапторного белка GRB2 с SH2-участком белка p210^{BCR-ABL} активирует множе-

ство сигнальных путей, как усиливающих пролиферацию клетки (SOS→RAS/GAP→RAF→MEK→MAP-киназа), так и подавляющих апоптоз (GAB2→PI3K→PIP3→PKB→АКТ) [13,14]. Усиленная пролиферативная активность и снижение чувствительности к апоптотическим сигналам приводит к быстрому накоплению лейкоэмических клеток. Еще одним из характерных признаков ХМЛ является выход незрелых клеток в периферическую кровь. В исследованиях показано, что в гемопоэтических клетках, экспрессирующих ген *BCR-ABL*, снижена способность к связыванию с фибронектином. Продемонстрировано, что нарушение адгезии клеток со стромой является следствием взаимодействия F-актина с актинсвязывающим участком белка p210^{BCR-ABL}, что, вероятно, приводит к снижению экспрессии интегринов и CXCR4, ослаблению взаимодействия клетки с белками цитоскелета, снижению контакта со стромой в костном мозге и к выходу незрелых клеток в периферическую кровь. Лигандом хемокинового рецептора CXCR4 является SDF1. В экспериментах было показано, что в Ph-позитивных клетках экспрессия CXCR4 и его связывание с SDF1 были существенно ниже, чем в нормальной клетке. При этом добавление ИМ приводило к восстановлению экспрессии хемокинового рецептора и улучшению контакта клеток со стромой [15, 16].

Усиление пролиферативной активности, снижение чувствительности к апоптозу, нарушение процессов дифференцировки и повышенная способность незрелых гемопоэтических предшественников к выходу из костного мозга в периферическую кровь являются основными характеристиками лейкоэмических клеток при ХМЛ [17, 18].

В патогенезе ХМЛ, по-видимому, нужно разграничить 2 этапа развития болезни. Предполагается, что на раннем этапе ХМЛ жизнедеятельность лейкоэмической клетки полностью регулируется сигналами от гена *BCR-ABL*, однако по мере прогрессии болезни наряду с данной транслокацией в процесс начинают вовлекаться и другие хромосомные аберрации и мутации генов. Вновь появившиеся генетические аномалии могут придавать клетке автономность не только от цитокинов, но и от самой *BCR-ABL*-тирозинкиназы. Например, известно, что при трисомии 8-й хромосомы часто возникает гиперэкспрессия гена *c-myc*, расположенного в локусе 8q24, а формирование изохромосомы 17q сопровождается потерей его длинного плеча, что, вероятно, приводит к инактивации антионкогена p53. Появление дополнительной 22-й хромосомы приводит к амплификации гена *BCR-ABL*. Кроме того, в клетках больных БК ХМЛ выявляется гиперэкспрессия *mPHK* гена и увеличение уровня белка *BCR-ABL*, а также резкое усиление фосфорилирования субстратов (белок Crkl) тирозинкиназы

p210^{BCR-ABL}. Транслокация уже известных онкогенов при БК ХМЛ встречается редко (<5% случаев). Важными среди них могут быть t(3;21) и t(7;11) с образованием химерных онкогенов AML-1/EVI-1 и NUP98/HOXA9 соответственно [19, 20]. Мутации онкогенов и генов-супрессоров опухоли также могут выявляться в продвинутых фазах ХМЛ. Так, мутации гена p53 обнаруживаются у 20–30% больных в БК ХМЛ [21]. Почти у 50% пациентов с лимфоидным, но не миелоидным вариантом БК встречается гомозиготная делеция 2-го экзона гена *INK4A/ARF*. Это приводит к снижению уровня белков p16 и p19, контролирующих экспрессию p53, а также G1/S-фазу клеточного цикла [22]. У большинства пациентов с миеломонобластным вариантом БК ХМЛ выявляют мутацию гена *GATA-2*^{L359V} – негативного регулятора дифференцировки [23]. По-видимому, β-катенин также играет большую роль в развитии БК ХМЛ. Так, отмечено повышение уровня экспрессии β-катенина в Ph-позитивных клетках у больных в ФА и БК. В постоянной активации β-катенина, вероятно, играет роль снижение экспрессии фермента, разрушающего β-катениновый комплекс гликоген–синтаза 3β, выявляемый в клетках, экспрессирующих ген *BCR-ABL* [24,25]. Вновь появившиеся хромосомные aberrации приводят к резкому нарушению баланса между онкогенами и антионкогенами с еще большим усилением пролиферативной активности BCR-ABL-позитивных клеток, подавлением апоптоза и снижением способности к дифференцировке [26, 27].

Таким образом, тирозинкиназа p210^{BCR-ABL} способствует активации множества белков с вовлечением огромного числа сигнальных путей, приводящих в конечном итоге к неконтролируемому росту клеток, снижению их чувствительности к апоптозу и к повышенной миграции незрелых клеток из костного мозга в периферическую кровь, а прогрессирующая геномная нестабильность в Ph-позитивных клетках многократно усиливает их онкогенный потенциал и является пусковым фактором прогрессии ХМЛ.

Клинико-лабораторная характеристика ХМЛ. На момент диагностики ХМЛ лейкоэмическая популяция клеток достигает нескольких триллионов и составляет почти 90% всех гемопоэтических клеток. Несмотря на то что 2 клон клеток – здоровые и мутировавшие, длительное время сосуществуют, постепенно лейкоэмические клетки почти полностью вытесняют нормальные. В ХФ болезни способность к дифференцировке опухолевых клеток сохранена, и поэтому, хотя незрелые клетки (бласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты) в периферической крови и обнаруживаются, тем не менее преобладают зрелые элементы миелоидного ростка. Как морфологически, так и функционально они полноценны. Выявить лейкоэмическую популяцию можно только с помощью цитогенетических или молеку-

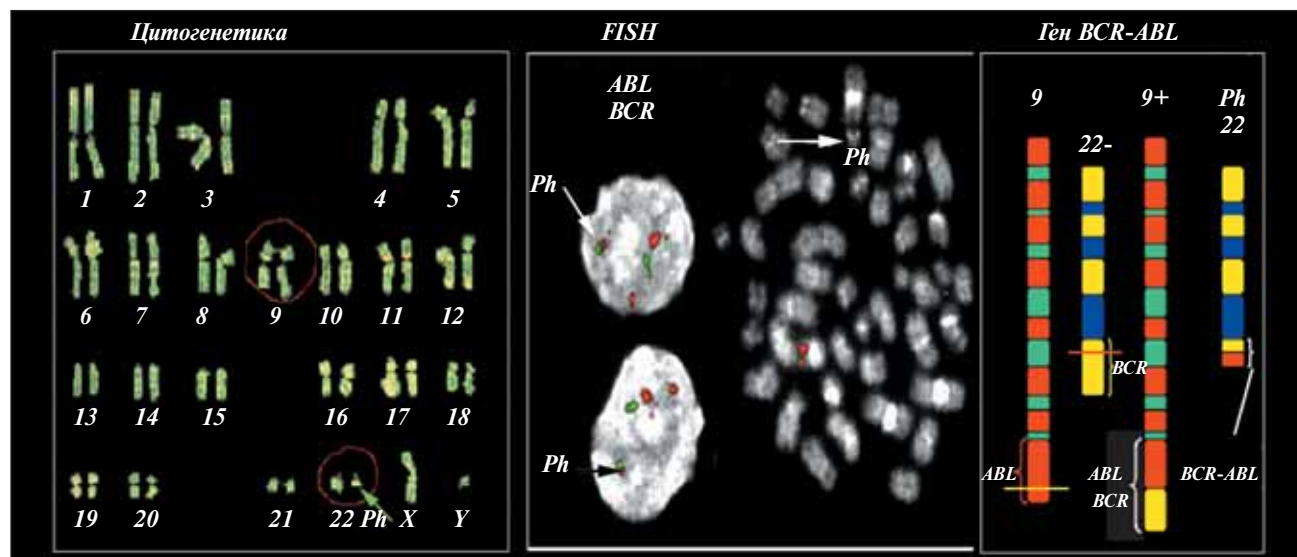
лярных методов исследования посредством обнаружения в них Ph-хромосомы и/или гена *BCR-ABL*.

ХМЛ в своем развитии проходит 3 фазы – ХФ, ФА и БК. У большинства больных заболевание верифицируют в ХФ. Так, примерно у 80, 15 и 5% пациентов с вновь выявленным ХМЛ заболевание диагностируют, соответственно, в ХФ, ФА и БК. Медиана выживаемости больных в среднем составляет 35–65 мес в ХФ, 12–24 – в ФА и исчисляется всего несколькими месяцами в фазе БК [28]. Миелоидный и лимфоидный варианты БК ХМЛ выявляют у 50 и 25% пациентов. Почти в 25% случаев четко определить линейную принадлежность бластных клеток не удастся. Медиана общей выживаемости пациентов с лимфоидным БК ХМЛ по сравнению с миелоидным несколько выше и составляет 12 и всего 3–9 мес соответственно [29, 30].

В ранней ХФ течение ХМЛ относительно доброкачественное. Пациенты, как правило, чувствуют себя удовлетворительно. На этом этапе лейкоэмическая клетка, полностью контролируемая геном *BCR-ABL*, сохраняет способность к дифференцировке, зрелая ее популяция функционирует полноценно. Однако постепенно из-за нестабильности генома, индуцируемого самим геном *BCR-ABL*, клетка ХМЛ трансформируется в более агрессивную. Дополнительные хромосомные аномалии со временем появляются у 20–40% больных ХМЛ. Наиболее часто встречаются трисомия 8-й хромосомы (30–40%), дополнительная 22-я хромосома (20–30%), изохромосома 17 (15–20%) [31, 32]. Результатом клональной эволюции являются прогрессирующее нарушение дифференцировки, усиление пролиферативной активности, блок апоптоза в клетке, а также еще более грубые нарушения процессов миграции. Как следствие, в организме больного постепенно накапливаются незрелые предшественники гранулопоэза со склонностью к образованию экстрамедуллярных очагов гемопоэза в разных органах и тканях. Наряду с этим постепенно подавляются эритро- и мегакариопоэз. Клиническая картина болезни от почти бессимптомной в ХФ по мере прогрессии ХМЛ резко ухудшается и в ФА/БК характеризуется глубокой тромбоцитопенией с геморрагическими осложнениями, анемией, болями в костях и/или в брюшной полости из-за органомегалии, а также опухолевой интоксикацией с лихорадкой, потливостью и выраженной слабостью. В БК ХМЛ больные погибают в основном от геморрагических и/или инфекционных осложнений, а также полиорганной недостаточности из-за прогрессирующей опухолевой интоксикации и/или появления экстрамедуллярных очагов гемопоэза [33].

Критерии ХМЛ, его фазы и группы риска

Диагностика ХМЛ. Несмотря на то что заподозрить и с большой долей вероятности предположить наличие ХМЛ у пациента возможно при рутинном



Выявление Ph-хромосомы с помощью стандартного цитогенетического исследования и FISH при ХМЛ

исследовании периферической крови (высокий лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, базофильно-эозинофильная ассоциация), единственным критерием диагноза ХМЛ является наличие Ph-хромосомы и/или гена *BCR-ABL*. При стандартном цитогенетическом исследовании Ph-хромосома выявляется почти у 95% больных ХМЛ. Химерный ген *BCR-ABL* обнаруживается у всех пациентов ХМЛ с помощью молекулярных методов исследования (полимеразно-цепная реакция — ПЦР и/или флуоресцентная гибридизация in situ — FISH). Цитогенетические и FISH-изменения при возникновении транслокации t(9;22)(q34;q11) и гена *BCR-ABL*, выявляемые у больных ХМЛ, представлены на рисунке.

Клиническая картина и течение болезни практически не отличаются у больных Ph-позитивным/*BCR-ABL*-позитивным и Ph-негативным/*BCR-ABL*-позитивным ХМЛ. «Маскировка» Ph-хромосомы может возникнуть при некоторых видах вариантных транслокаций, при которых в патологический процесс наряду с 9-й и 22-й могут быть вовлечены и другие хромосомы.

При транслокации t(9;22)(q34;q11) точка разрыва на 9-й хромосоме жестко фиксирована и возникает на 3' участке гена *ABL* (экзон a2). У подавляющего большинства больных ХМЛ разрыв на 22-й хромосоме происходит в большой M-bcr зоне в области экзонов e13 и e14, известных также как b2 и b3. Оба транскрипта (e13a2 = b2a2 и e14a2 = b3a2) слитного гена *BCR-ABL* кодируют образование белка размером 210 kDa — p210^{BCR-ABL}. Хотя и редко, у больных ХМЛ могут выявляться и другие транскрипты гена *BCR-ABL* (e1a2, e19a2, e1a3 и др.). Кроме того, у 10–15% пациентов с ХМЛ наряду с транскриптами b2a2 или b3a2 может обнаруживаться слабая коэкспрессия e1a2 транскрипта гена *BCR-ABL*. Однозначных данных о прогностическом значении разных транскриптов гена *BCR-ABL* не получено.

Однако, по-видимому, у больных с экспрессией белка p190 *BCR-ABL* (транскрипт e1a2) заболевание протекает более агрессивно [34]. Вариант транскрипта гена *BCR-ABL* определяют с помощью качественного, а его уровень — методом количественного анализа ПЦР. В рутинной клинической практике использование качественного ПЦР нецелесообразно, так как тактика ведения пациента не зависит от вида транскрипта гена *BCR-ABL*. Тем не менее в определенных случаях без использования данного метода обойтись невозможно. Выполнение качественного анализа ПЦР поможет в следующих сложных ситуациях: 1) на этапе диагностики ХМЛ при неинформативности стандартной цитогенетики (митозы не получены или их анализ затруднен из-за плохого качества, вариантные транслокации с «маскировкой» Ph-хромосомы и др.) и невозможности при этом проведения FISH-анализа; 2) при определении экспрессии гена *BCR-ABL* методом количественной ПЦР, как правило, используют праймеры к стандартным вариантам гена *BCR-ABL* (e13a2=b2a2 и e14a2=b3a2). Если на лейкоэмических клетках экспрессируется редкий вариант транскрипта гена *BCR-ABL*, при количественном ПЦР-анализе с праймерами к стандартным транскриптам, выявить его невозможно. В подобных случаях избежать получения ложно-негативных результатов можно только при предварительном определении варианта транскрипта гена *BCR-ABL*. Отсутствие транскрипции гена *BCR-ABL* при информативной (РНК не разрушена, достаточно копий контрольного гена) количественной ПЦР у больного без цитогенетической ремиссии является показанием для исследования качественной ПЦР и поиска редких транскриптов данного гена.

При неинформативности стандартного цитогенетического анализа, а также ложно-негативной (редкие транскрипты гена) качественной ПЦР для

Таблица 1. Преимущество и недостатки цитогенетического анализа, метода FISH и качественной ПЦР

Параметр	Цитогенетика	FISH	ПЦР
Число анализируемых клеток	15–25 (редко 50)	100–1000	1000–1 000 000
Чувствительность	10^{-1} – 10^{-2}	10^{-1} – 10^{-4}	10^{-4} – 10^{-6}
Наличие делящихся клеток	Требуется	Не требуется	Не требуется
Длительность выполнения, ч	48–72	6–12	6–8
Возможность выявления дополнительных хромосомных изменений	Да	Нет	Нет
Ложно-положительные результаты	Нет	От <1 до 12% в зависимости от методики	Да
Материал	Костный мозг	Кровь или костный мозг	Кровь или костный мозг

Таблица 2. Международные критерии определения фаз ХМЛ

Признак	Критерии фазы акселерации, %	
	Н.М. Kantarjian и соавт.	М. Vasscarani и соавт.
Бласты крови или костного мозга	15–29	15–29
Бласты+промиелоциты крови или костного мозга	≥30	>30 при наличии бластных клеток <30
Базофилы крови	≥20	>20
Тромбоцитопения, не связанная с терапией	<100×10 ⁹ /л	<100×10 ⁹ /л
Клональная эволюция	Да	—

Примечание. ХФ ХМЛ устанавливается при отсутствии критериев ФА и БК. БК диагностируют при наличии бластных клеток в крови и/или костном мозге ≥30% или при появлении экстрамедуллярных очагов гемопоэза в разных органах и тканях (кроме селезенки и печени). Спленомегалия и гепатомегалия любых размеров не являются признаками ФА или БК ХМЛ.

уточнения диагноза ХМЛ целесообразно использовать метод FISH, при котором определенное свечение в зоне химерного гена *BCR-ABL* возникает независимо от вида транскрипта. Кроме того, только данный анализ позволяет выявить делецию 9-й хромосомы. Прогностическая значимость этой аберрации при терапии ИМ и другими ИТК не установлена, и применение FISH только для ее обнаружения в рутинной клинической практике нецелесообразно.

Таким образом, для установления диагноза ХМЛ необходимо выявление перестройки t(9;22)(q34;q11) — филадельфийской хромосомы — методом стандартного цитогенетического исследования, а при его неинформативности — гена *BCR-ABL* методом FISH и/или качественной ПЦР. Наиболее значимые сравнительные характеристики этих методов исследования представлены в табл. 1.

Фазы ХМЛ. Деление ХМЛ на фазы несколько условно и основано на использовании разных факторов прогноза выживаемости, определяемых при разных видах лечения. Существует несколько критериев определения фазы заболевания. В мире наиболее часто используют критерии Онкологического центра М.Д. Anderson (США), разработанные Н.М. Kantarjian и соавт. [35]. Недавно распространение получили критерии ELN (European Leukemia

Net), предложенные М. Vasscarani и соавт. [36]. В рекомендациях данных авторов клональная эволюция исключена как признак ФА ХМЛ, что, вероятно, связано с выявлением противоречивых данных о влиянии предшествующей клональной эволюции на эффективность терапии ИМ [37, 38]. Характеристика фаз ХМЛ представлена в табл. 2.

Группы риска ХМЛ. Важно определить не только фазу ХМЛ, но и группу риска прогрессии болезни. Несмотря на то что критерии факторов риска по Sokal и EURO были определены у пациентов, получавших терапию цитостатиками и препаратами ИФН-α, их значимость показана и у больных, получающих ИМ — результаты терапии хуже у пациентов, относящихся к высокой группе риска [39, 40]. В табл. 3 представлены критерии групп риска ХМЛ.

Группа риска ХМЛ определяется на основании расчетных показателей только в дебюте болезни с учетом данных первичного обследования пациента. Фаза ХМЛ диагностируется в дебюте болезни, при появлении признаков клинической прогрессии и/или в случае смены терапии.

Группы риска для больных ХМЛ, получающих аллоТГСК. При планировании аллоТГСК целесообразно использовать шкалу факторов риска A. Gratwohl и соавт. (табл. 4) [43].

Таблица 3. Определение групп риска ХМЛ по J.E. Sokal и соавт. [41], EURO [42]

Признак	Критерии J.E. Sokal и соавт.	Критерии EURO (J. Hasford и соавт.)
Возраст, годы	0,0116 (43,4)	0,6666 (≥ 50)
Селезенка, см (из-под реберного края)	0,0345 (7,51)	0,042 × размер селезенки
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,188 [(тромбоциты) ² /700–0,563]	1,0956, если ≥ 1500
Бласты (костного мозга)	0,0887 (2,10)	0,0584 × бласты
Эозинофилы (крови)	–	0,0413 × эозинофилы
Базофилы (крови)	–	0,2039, если базофилы $\geq 3\%$
Гемоглобин, г/л	–	–
Индекс относительного риска	Экспонента суммы	Сумма × 1000
Группы риска:		
низкая	$< 0,8$	≤ 780
средняя	0,8–1,2	781–1479
высокая	$> 1,2$	≥ 1480
Возможность автоматического подсчета групп риска	www.roc.se/Sokal.asp , Всероссийский регистр больных ХМЛ	www.pharmacoeipi.de

Таблица 4. Шкала факторов риска аллоТГСК

№	Показатель	Признак	Балл
1	Тип донора	HLA-совместимый сиблинг	0
		HLA-совместимый неродственный/гаплоидентичный	1
2	Фаза ХМЛ	Хроническая	0
		Акселерации	1
		Бластный криз	2
3	Возраст, годы	< 20	0
		20–40	1
		> 40	2
4	Пол донор/реципиент	Любое соотношение, кроме реципиент–мужчина,	0
		донор–женщина	1
5	Период от постановки диагноза до аллоТГСК, мес	≤ 12	0
		> 12	1

Примечание. Дополнительными факторами риска могут быть фиброз костного мозга и предшествующая терапия миелосаном. Группы риска: 0–1 низкая; 2–4 средняя; 5–7 высокая.

Проведенные ранее исследования подтверждают важность определения не только фазы ХМЛ, но и факторов риска прогрессии болезни и прогноза при применении аллоТГСК. Адекватный выбор оптимальной тактики ведения больного ХМЛ возможен только при четком определении риска и пользы метода терапии для конкретного пациента, что позволяет своевременно определить фазы и факторы риска развития болезни.

Методы диагностики ХМЛ, его фаз и групп риска

К обязательным методам обследования пациентов ХМЛ для установления диагноза и определения фазы и группы риска относятся:

1) морфологическое исследование периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов;

2) морфологическое исследование пунктата костного мозга;

3) цитогенетическое исследование костного мозга с анализом не < 20 метафазных пластинок. При неинформативности цитогенетического анализа (невозможность получения качественных метафазных пластинок, анализ < 20 клеток), а также при негативном ответе – отсутствие t(9;22)(q34;11) при высокой вероятности диагноза ХМЛ необходимо использовать молекулярно-генетические методики (FISH или ПЦР);

4) пальпаторное определение размеров селезенки, печени и периферических лимфатических узлов; спленомегалия и/или гепатомегалия любых размеров не являются критериями ФА или БК, тогда как специфическое поражение любых других органов и тканей следует рассматривать как признак

Таблица 5. Обязательные методы обследования для подтверждения диагноза, установления фазы и группы риска ХМЛ

Методы для подтверждения диагноза	Методы для установления фазы и группы риска ХМЛ и аллоТГСК
Цитогенетическое исследование, при неинформативности — FISH или качественная ПЦР	Анализ крови с лейкоцитарной формулой и тромбоцитами Морфологическое исследование костного мозга Цитогенетическое исследование см из-под реберной дуги селезенки (пальпаторно) HLA-типирование (только для потенциальных кандидатов на аллоТГСК)

трансформации болезни в БК (общепризнанные критерии ФА, БК, ХФ представлены в табл. 2);

5) HLA-типирование потенциальных кандидатов на проведение аллоТГСК и их сиблингов, при отсутствии последних или их несовместимости — поиск HLA-совместимого неродственного донора в Международных регистрах стволовых клеток. Данное исследование в дебюте болезни показано больным ХМЛ в ФА и БК, не имеющим противопоказаний к использованию этого метода лечения (возраст старше 55–60 лет или наличие тяжелых и неконтролируемых соматических заболеваний). Больным в ХФ ХМЛ независимо от факторов риска болезни выполнение аллоТГСК в качестве 1-й линии терапии не рекомендовано и проведение им HLA-типирования целесообразно только в случае развития резистентности и/или непереносимости ИМ и ИТК 2-й генерации (нилотиниб, дазатиниб), а также в случае выявления цитогенетической мутации Т315I;

6) пациентам в БК ХМЛ для верификации характера бластных элементов необходимо выполнение цитохимического исследования и иммунофенотипирования.

Обязательные методы обследования для установления диагноза, фазы и группы риска ХМЛ приведены в табл. 5.

Факультативные методы обследования

1. Трепанобиопсия — может помочь уточнить наличие и распространенность фиброзных изменений в костном мозге, а также оценить динамику этих изменений в процессе терапии. Несмотря на то что фиброз костного мозга не является абсолютным противопоказанием для проведения аллоТГСК, перед его выполнением целесообразно осуществить трепанобиопсию, поскольку риск неприживления или отторжения трансплантата высок у больных с выраженным фиброзом костного мозга.

2. Инструментальные методы обследования — для определения экстрамедуллярных очагов гемопоэза. Для оценки группы риска ХМЛ используется пальпаторное определение размеров селезенки, печени и периферических лимфатических узлов. Вопрос о проведении ультразвукового исследования, компьютерной томографии или люмбальной пункции решается на основании клинических показаний.

3. При информативном цитогенетическом исследовании проведение FISH или качественное исследование ПЦР для выявления гена *BCR-ABL* нецелесообразно. Использование FISH для обнаружения делеции 9-й хромосомы, а ПЦР — для определения транскрипта гена *BCR-ABL* хотя и желательно, но не является обязательным в рутинной клинической практике из-за от-

сутствия достаточных данных влияния этих факторов на результаты терапии. Поводом для выполнения качественной ПЦР может быть подозрение на получение ложно-негативного результата при количественной ПЦР из-за наличия редких транскриптов гена *BCR-ABL* (см. выше).

4. До начала терапии ИМ пациенту целесообразно выполнить количественное ПЦР-исследование для определения начального уровня экспрессии гена *BCR-ABL*.

5. Цитохимическое исследование для определения содержания щелочной фосфатазы в нейтрофилах нецелесообразно из-за отсутствия специфичности и, следовательно, низкой диагностической ценности. Данное исследование может быть использовано как предварительное при необходимости срочной дифференциальной диагностики (например, ХМЛ и лейкомоидная реакция при инфекционном заболевании или опухолевом поражении костного мозга).

Обследование для установления диагноза и определения групп риска ХМЛ необходимо проводить только в дебюте заболевания, а обследование для уточнения текущей фазы ХМЛ требуется также перед каждой сменой терапии. Важность данного обследования перед назначением ИТК объясняется необходимостью подбора дозы ИТК в зависимости от фазы ХМЛ, а также с целью прогнозирования эффективности проводимой терапии и определения адекватной тактики ведения (например, необходимость включения в план ведения пациента в ФА/БК аллоТГСК). Обследование с целью уточнения фазы ХМЛ до начала терапии ИТК проводится повторно, если оно не выполнялось в течение >12 нед до приема 1-й дозы препарата или по клиническим показаниям (подозрение на прогрессию болезни).

Терапия ХМЛ до эры ингибиторов тирозинкиназ

В течение нескольких десятилетий терапия ХМЛ оставалась паллиативной. Лечение цитостатиками (**гидреа**, **бусульфан**) не увеличивало общую выживаемость, но несколько улучшало качество жизни пациентов. Существенные сдвиги в терапии ХМЛ появились в 70–80-х годах XX в. Внедрение в практику **препаратов ИФН-α** позволило у части больных получить не только стойкую гематологическую, но и

цитогенетическую ремиссию. Было показано, что 10-летняя общая выживаемость пациентов, достигших полного цитогенетического ответа (ПЦО), превышает 70%. Впервые вследствие проведения консервативной терапии появились «долгожители». Однако часто переносимость препарата была плохой. Аллергические реакции, гриппоподобные проявления и другие осложнения лечения ИФН-α снижали качество жизни больных, а нередко требовали и отмены терапии. Кроме того, частота достижения ПЦО была низкой (10–15%), а случаи получения большого молекулярного ответа (БМО) были единичными. Сочетание препаратов ИФН-α с цитозаром несколько увеличило частоту ПЦО (25–30%), однако участились и побочные эффекты терапии. Кроме того, рано или поздно практически у всех больных, получающих терапию ИФН-α, заболевание прогрессировало и они погибали в связи с развитием ХМЛ [44–48].

Несмотря на появление существенно более эффективной терапии ИТК, в ряде случаев применение препаратов ИФН-α все еще оправдано. В настоящее время эти препараты могут быть использованы при развитии резистентности к ИМ и новым ИТК (нилотиниб, дазатиниб) и/или их непереносимости и невозможности проведения аллоТГСК (противопоказания, отсутствие HLA-совместимого донора), а также на фоне беременности с целью достижения и/или поддержания ремиссии. Кроме того, продолжаются клинические исследования по изучению эффективности препаратов ИФН-α в поддержании полного молекулярного ответа (ПМО) после отмены ИМ. Возможно, иммунный ответ, индуцируемый препаратом, будет способствовать элиминации лейкоэмических стволовых клеток, рефрактерных к ИМ и новым ИТК (нилотиниб, дазатиниб). Проводятся также исследования по оценке преимуществ сочетанной терапии ИМ и препаратов ИФН-α над монотерапией ИМ. До получения результатов данных клинических исследований в рутинной клинической практике последовательное или сочетанное использование ИМ или новых ИТК с препаратами ИФН-α не рекомендовано [49, 50].

Гидреа может применяться с целью достижения циторедукции до начала терапии ИТК, при беременности — для поддержания гематологического ответа, а также в случаях, когда проведение другой терапии невозможно (резистентность и/или непереносимость ИТК, препаратов ИФН-α, невозможность проведения аллоТГСК, недоступность экспериментальных препаратов).

Новой эпохой в развитии терапевтических возможностей лечения ХМЛ стало появление аллоТГСК, а позже ИТК.

Роль трансплантации костного мозга в лечении ХМЛ

Первые ТГСК при ХМЛ были проведены в Сиэтле в 1970-х годах. С начала 90-х годов проведение аллоТГСК в качестве 1-й линии терапии при

наличии донора, совместимого по системе HLA (Human Leukocyte Antigen), а также возраста больного <50–55 лет стала стандартной рекомендацией для пациентов с впервые диагностированным ХМЛ [51,52]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению возраста трансплантируемых больных в показаниях к проведению ТГСК, что связано как с развитием трансплантационных методик, так и методов сопроводительной терапии.

Эффективность и безопасность. Эффективность данного метода лечения бесспорна. Подавляющее большинство больных в результате проведения им аллоТГСК достигают как полного генетического ответа (ПГО), так и ПЦО. Более того, у 75–90% больных с ПЦО удастся получить и ПМО. После проведения аллоТГСК общая выживаемость пациентов с ХФ ХМЛ к 10 и 20 годам достигает 50–75 и 45–60% соответственно. Длительные наблюдения доказали возможность излечения больных от ХМЛ с помощью проведения аллоТГСК. Эффект аллоТГСК связан не только с применением высоких доз цитостатиков и облучения, но и с воздействием иммунных клеток донора на резидуальные лейкоэмические клетки пациента (реакция трансплантат-против-лейкоза — РТПЛ). Высокая частота достижения повторной ремиссии после рецидива путем введения донорских лимфоцитов, индуцирующих иммунный ответ, подтверждает наличие данного эффекта. Он наиболее выражен именно у больных ХМЛ. Поэтому, несмотря на появление эффективной консервативной терапии ИТК, аллоТГСК считается единственным методом, способным полностью элиминировать из организма лейкоэмический клон клеток [53, 54].

Тем не менее, несмотря на очевидную эффективность аллоТГСК, существует несколько проблем, ограничивающих ее широкое применение у больных ХМЛ. Во-первых, во всем мире предельным возрастом для стандартной миелоаблативной аллоТГСК считается 55–60 лет. Наименьший риск развития фатальных посттрансплантационных осложнений наблюдается у лиц моложе 20 лет. Однако при ХМЛ медиана возраста больных на момент диагноза болезни равна 50–60 годам, а больные моложе 20 лет составляют <10%. Таким образом, в связи с преобладанием в популяции больных ХМЛ возрастной группы 50–60 лет выживаемость в ней после аллоТГСК оказывается сопоставимой с результатами лечения ИТК.

Во-вторых, почти 60% пациентов не удастся найти HLA-совместимого донора (сиблинга или неродственного донора в международных регистрах доноров гемопоэтических стволовых клеток — ГСК).

В целом с учетом этих 2 факторов аллоТГСК может быть проведена не более 30% больных ХМЛ [55].

Несмотря на усовершенствование методов сопроводительной терапии, резко снизивших за последние годы смертность от посттрансплантационных

осложнений, почти 15–20% больных погибают в раннем посттрансплантационном периоде от тяжелых осложнений химиотерапии или реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ). Случаи смерти больных в позднем (>12 мес) посттрансплантационном периоде вследствие развития хронической РТПХ или рецидива заболевания встречаются реже. Длительные наблюдения показали, что вероятность возникновения рецидива ХМЛ после проведения аллоТГСК составляет до 1% в год. Описаны случаи развития рецидива ХМЛ и после 20 лет ремиссии [56].

Основными причинами смертности при проведении трансплантации остаются острая и хроническая РТПХ, а также обусловленные ими инфекционные осложнения (85–90%), веноокклюзионная болезнь печени, кровотечения, сердечная и почечная недостаточность. Применение немиелоаблативной ТГСК позволяет снизить этот риск. За последние 20 лет в технологии проведения аллоТГСК произошли определенные изменения: появились новые иммуносупрессивные препараты для лечения

сттрансплантационных осложнений. Так, оптимистичные результаты были получены у больных в ФА, достигших большого цитогенетического ответа при терапии ИМ к моменту проведения аллоТГСК – к 12-му месяцу после выполнения аллоТГСК частота случаев смерти в группах больных без БЦО и с БЦО на момент проведения аллоТГСК составила 47 и всего 8%, а вероятность развития рецидива ХМЛ – 29 и всего 8% соответственно [59].

Факторы риска. Основным недостатком аллоТГСК остается смертность в раннем посттрансплантационном периоде. Выживаемость после аллоТГСК зависит в основном от следующих факторов: 1) возраст пациента; 2) стадия заболевания на момент трансплантации; 3) тип донора; 4) время от диагностики заболевания до трансплантации (табл. 4). При решении вопроса о направлении больного на аллоТГСК необходимо учитывать указанные факторы и определять вероятность развития фатальных посттрансплантационных осложнений (табл. 6) [43].

Кроме того, неблагоприятными факторами для аллоТГСК являются предлеченность бусульфаном и продолжительная (>3 мес) терапия препаратами ИФН-α. В связи с этим пациенты, которым планируется проведение аллоТГСК, не должны получать бусульфан и ИФН-α, а тем больным, которым все же проводится терапия ИФН-α, данное лечение должно быть прекращено как минимум за 3 мес до осуществления аллоТГСК [60].

С введением в практику ИМ появились исследования, показывающие, что предлеченность ИМ не ухудшает исход аллоТГСК [61]. Если пациент получает ИМ перед аллоТГСК, то

рекомендуется прекратить его прием за 2 нед до ее проведения а [62].

Необходимо помнить о том, что крайне важным является своевременное направление пациента на аллоТГСК. Прогрессия болезни в ФА/БК резко повышает риск развития фатальных исходов. Так, длительная выживаемость (>10 лет) больных при проведении аллоТГСК в ранней ХФ, ФА и БК составляет >50, 25 и <10% соответственно [60].

Источник ГСК. В качестве источника ГСК от НЛА-совместимых доноров при лечении ХМЛ, как и при терапии других неоплазий, принято использовать ГСК периферической крови [63]. Это связано с более быстрым приживлением трансплантата и, соответственно, более коротким периодом тяжелой цитопении. При этом продемонстрировано,

Таблица 6. Вероятность развития посттрансплантационной смерти и общая выживаемость (%) к 5 годам наблюдения в зависимости от факторов риска, определенных по шкале ЕВМТ (European Group for Blood and Marrow Transplantation – Европейская группа трансплантации крови и костного мозга)

Количество факторов	Вероятность смерти	Общая выживаемость
0	20	72
1	23	70
2	31	62
3	46	48
4	51	40
5	71	18
6	72	22

РТПХ, улучшились антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия, трансфузиологическое пособие и, что особенно важно, было введено в практическую деятельность высокоточное молекулярное НЛА-типирование. Последнее позволяет подобрать наиболее совместимого донора ГСК и тем самым снизить риск развития РТПХ тяжелой степени. Все это в течение последней декады способствовало снижению общей смертности в первый год после проведения аллоТГСК с 33 до 18% и повышению 5-летней выживаемости больных с 62 до 73% [57, 58]. Кроме того, с внедрением ИМ появилась возможность значительной редукции лейкоэмических клеток до осуществления аллоТГСК даже у больных в ФА и БК. Это может повысить эффективность аллоТГСК и снизить риск развития по-

что в первой ХФ ХМЛ при использовании в качестве трансплантата ГСК периферической крови по сравнению с ГСК костного мозга в целом нет различий в общей выживаемости, хотя есть тенденция к снижению частоты развития рецидивов. Последнее, вероятно, связано с тем, что при применении периферических ГСК выявлено повышение эффекта РТПЛ [64, 65]. При этом, как и ожидалось, при использовании ГСК периферической крови выявлена более высокая частота развития хронической РТПХ [66, 67]. В настоящее время преимущество периферических ГСК перед ГСК костного мозга у пациентов с ХМЛ выявлено как при родственной, так и при неродственной аллоТГСК [65].

Таким образом, наиболее широко в качестве источника ГСК при ХМЛ применяется периферическая кровь. С целью повышения концентрации ГСК в крови перед аферезом используют преимущественно введение гранулоцитарно-колониестимулирующих факторов (ГКСФ), обычно в дозе 10–12 мкг/кг/день подкожно в течение 4–5 дней. Это позволяет повысить уровень CD34⁺-клеток в крови более чем в 20 раз. Аферез (забор) ГСК у донора проводится в специализированном отделении при клиниках ТГСК. Почти в 60% случаев достаточное число CD34⁺-клеток ($>4 \times 10^6$ /кг) удается получить после 1 и только у 10% доноров – после большего числа проведения процедур афереза.

Риск развития тяжелых осложнений для донора при заборе как периферических ГСК, так и ГСК костного мозга минимальный. Осложнения при заборе периферических ГСК связаны с введением ГКСФ. В основном это аллергические реакции, боли в костях, слабость, головные боли и тошнота. Описаны единичные случаи разрыва селезенки, связанные с использованием ГКСФ. Кроме того, почти у 20% доноров для обеспечения оптимального режима забора клеток требуется постановка центрального венозного катетера. Описаны около 1% случаев возникновения осложнений у доноров, связанные с данным вмешательством. Донор ГСК, как правило, после забора клеток сохраняет трудоспособность и в проведении каких-либо лечебных или реабилитационных мероприятий не нуждается. При длительном наблюдении не зарегистрировано ни одного случая развития лейкозов у здоровых доноров после осуществления афереза периферических ГСК.

У доноров ГСК костного мозга осложнения в основном связаны с применением наркоза. Также отмечаются боли, обусловленные выполнением процедуры забора клеток, и слабость. В целом тяжелые осложнения описаны менее чем в 1% случаев. Период полного восстановления трудоспособности в среднем достигает 15 дней.

Виды аллоТГСК. При лечении ХМЛ сегодня выполняется аллоТГСК. Аутологичная ТГСК (аутоТГСК) для лечения ХМЛ практически не приме-

няется. Исторически были попытки проведения аутоТГСК у больных ХМЛ с целью замедления прогрессии заболевания или восстановления чувствительности к проводимой терапии. После введения в практику ИМ, возможно, заготовка аутологичных ГСК в состоянии цитогенетической и молекулярной ремиссии с последующей аутоТГСК может иметь терапевтическую целесообразность. Однако пока нет убедительных данных клинических исследований, подтверждающих правоту такого подхода.

Если решение о проведении аллоТГСК принято, неизбежно встает вопрос о том, какой вид кондиционирования предложить пациенту: миелоаблативный или немиелоаблативный/редуцированный?

Стандартным *миелоаблативным режимом* для проведения аллоТГСК у пациентов с ХМЛ являются бусульфан (16 мг/кг) и циклофосфан (120 мг/кг) – BuCy. При одинаковой эффективности они имеют лучший профиль переносимости по сравнению с комбинацией циклофосфана и облучения всего тела (total body irradiation, ТВИ). Новым в повышении эффективности режима кондиционирования стало применение бусульфана парентерально с фармакокинетическим мониторингом и подбором индивидуальной дозировки на основании концентрации препарата в сыворотке крови [68].

Токсичность, обусловленная кондиционированием и развитием посттрансплантационных осложнений, особенно РТПХ, ограничивает число пациентов, которым можно предложить миелоаблативный вариант аллоТГСК. *Редуцированный или немиелоаблативный режим* может быть рекомендован пациентам старше 50 лет или молодым больным, имеющим тяжелые сопутствующие заболевания. Наиболее распространенным немиелоаблативным режимом кондиционирования при ХМЛ является комбинация бусульфана (8 мг/кг), флударабина (150 мг/м²) и антитимоцитарного глобулина (кроличий, 40 мг) – BuFlu-ATG.

По данным анализа, проведенного С. Crawley и соавт. [69], включающего 211 пациентов с ХМЛ, которым проводилась немиелоаблативная аллоТГСК, выживаемость наиболее сильно зависела от фазы заболевания. Так, общая выживаемость пациентов в первой ХФ ХМЛ была 69%, во второй – 57%, в ФА – 24% и в БК – только 8%. Риск развития фатальных посттрансплантационных осложнений при аллоТГСК с редукцией дозы цитостатиков довольно высок. Так, в исследовании Р. Kebriaei и соавт. [70] смертность к 100 дням, к 2 и 5 годам соответственно составила 33, 39 и 48%. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессии к 5 годам наблюдения были 33 и 20%. Отсутствие рандомизированных исследований с длительным периодом наблюдения за пациентами не позволяет включать этот вариант аллоТГСК в качестве стандарта лечения. В настоящее время применение немиелоаблативных режимов

кондиционирования, особенно у молодых пациентов, а также у больных с большой опухолевой массой и с продвинутыми фазами ХМЛ, не рекомендовано.

Мониторинг пациентов после ТГСК. Определение ремиссии при ХМЛ за последние 15 лет значительно изменилось. В качестве предиктора рецидива после аллоТГСК используется ПЦР в режиме реального времени (РВ-ПЦР). Прежде применяли качественное определение *BCR-ABL* РВ-ПЦР, но оказалось, что минимальная остаточная болезнь (МОБ) может определяться с помощью РВ-ПЦР в течение нескольких лет после проведения трансплантации. Так, у 25–50% пациентов МОБ определяется в течение 3 лет после выполнения трансплантации. Показано, что вероятность развития рецидива болезни минимальна в случае достижения молекулярной ремиссии в период до 12 мес после проведения аллоТГСК. Постепенное снижение уровня транскрипции гена *BCR-ABL* также является хорошим прогностическим признаком.

Рекомендовано осуществление мониторинга *BCR-ABL* РВ-ПЦР периферической крови не реже чем 1 раз в 3 мес на протяжении первых 2–3 лет с дальнейшими интервалами в 6 мес в течение последующих 5 лет, далее ежегодное обследование.

Пациента с положительным ответом *BCR-ABL* РВ-ПЦР следует мониторировать чаще (раз в 4 нед проводить исследование периферической крови на выявление гена *BCR-ABL*), до тех пор пока не будет диагностирована полная молекулярная ремиссия. Необходимо отметить, что результаты мониторинга могут отличаться в разных лабораториях и в динамике исследование желательнее проводить в одной и той же лаборатории.

Лечение персистирующего заболевания и рецидива после трансплантации. Важность понимания значения иммунной системы в лечении ХМЛ берет начало с 1980-х годов, когда была выявлена РТПЛ. В дальнейшем эта точка зрения была подтверждена еще и тем, что при проведении деплеции Т-лимфоцитов при ХМЛ была отмечена высокая частота развития рецидивов. Впервые инфузию донорских лимфоцитов (ИДЛ) применил Н. J. Kolb в 1990-х годах для получения ремиссии у пациентов с рецидивом ХМЛ [71, 72].

Теперь уже широко известно, что ИДЛ является эффективным методом для достижения полной ремиссии у пациентов с рецидивом после аллоТГСК, проведенной у них в ХФ ХМЛ. При лечении больных с цитогенетическим или молекулярным рецидивом, развившимся после аллоТГСК, эффективность ИДЛ составляет около 85%. Наиболее частыми осложнениями ИДЛ являются РТПХ (6–33%), миелосупрессия (6–33%). Смертность, обусловленная ИДЛ, составляет 4–20%.

Считается, что у пациентов с хронической РТПХ эффективность применения ИДЛ меньше

[18]. Однако для больных, подвергшихся трансплантации и рецидивирующих в ХФ ХМЛ, эффективность ИДЛ составляет >90%, что позволяет считать ее «золотым» стандартом для лечения рецидивов у такой группы пациентов.

Также есть данные об эффективности ИМ при лечении рецидива, развившегося после проведения аллоТГСК, что позволяет использовать его в качестве альтернативы ИДЛ, особенно при прогрессии болезни в ФА/БК, когда эффективность ИДЛ снижается. Один из наиболее интересных подходов — применение ИМ для достижения ремиссии с последующим введением ИДЛ в небольших дозах [73].

Пока не существует стандартных схем использования ИМ или других ИТК у пациентов с рецидивом болезни, возникшим после проведения аллоТГСК. Одним из вариантов решения данной проблемы может стать превентивное использование ИДЛ и/или применение ИМ или других ИТК в раннем посттрансплантационном периоде [74].

Таким образом, в настоящее время аллоТГСК, вероятно, является единственной возможностью полного излечения пациента от ХМЛ. Однако в связи с высоким риском развития фатальных посттрансплантационных осложнений, с одной стороны, и постоянным усовершенствованием малотоксичной высокоэффективной консервативной терапии — с другой, решение о проведении аллоТГСК должно приниматься крайне ответственно, с учетом всех возможных рисков и потенциальной эффективности, при полном взаимодействии пациента, лечащего врача и команды трансплантологов.

Показания. С появлением ИТК показания к проведению аллоТГСК резко изменились. В первую ХФ ХМЛ аллоТГСК показана при развитии резистентности или непереносимости к ИМ и новым ИТК. Непрямые сравнения эффективности продемонстрировали преимущество ИТК перед аллоТГСК, поэтому ее выполнение взрослым пациентам в ХФ в качестве 1-й линии терапии на сегодняшний день не рекомендовано. R. Nehlmann и соавт. [75] показали, что ранняя родственная аллоТГСК не имеет преимуществ перед консервативной терапией.

Впервые выявленные пациенты с ХМЛ в ФА довольно гетерогенны, и тактика их ведения может отличаться. Для ряда таких больных может быть очень эффективна терапия ИМ или ИТК второго поколения. По этой причине решение о проведении аллоТГСК должно приниматься с учетом следующих данных: 1) оценка степени риска прогрессии ХМЛ (определяется по индексу Sokal) и предполагаемый ответ на терапию; 2) определение эффективности ИМ в ключевые временные точки (цитогенетика и количественная ПЦР); 3) оценка риска возникновения трансплантационной смертности и посттрансплантационных осложнений; 4) наличие и доступность донора.

Пациентам в БК рекомендовано проведение аллоТГСК сразу после достижения ХФ с помощью монотерапии ИМ или сочетанной терапии ИМ с полихимиотерапией.

Появление ИМ (Гливек®), по эффективности сопоставимого с аллоТГСК у большинства больных, а по безопасности существенно превосходящего ее, стало революционным в развитии терапии ХМЛ и дало толчок дальнейшему распространению направленной (таргетной) терапии, как в гематологии, так и в онкологии. Согласно данным ретроспективного анализа, в 2001 г. ХМЛ был наиболее частым показанием для проведения аллоТГСК, в 2005 г., вскоре после появления ИМ, он уже стал занимать лишь 8-е место среди других заболеваний. Число пациентов, которым аллоТГСК проводилась в первой ХФ, снизилось с 62 до 44%.

При этом количество больных, подвергшихся трансплантации в ФА или во второй ХФ, наоборот, увеличилось с 24 до 41%. Частота выполнения аллоТГСК в фазе БК осталась на прежнем уровне — 14–15% [76].

Введение в клиническую практику ИМ кардинально изменило подходы к лечению ХМЛ. ИМ прочно занял место в 1-й линии терапии для большинства больных ХМЛ. Более того, появление новых ИТК сместило аллоТГСК у больных в ХФ ХМЛ и со 2-й линии терапии.

Эффективность и безопасность наиболее современных средств консервативной терапии ХМЛ — ИТК, ИМ, nilотиниба и дазатиниба, а также современная тактика ведения пациентов с этим грозным, но курабельным заболеванием будет представлена в следующем номере журнала.

Л и т е р а т у р а

- Bennett J.H. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppurative of the blood. *Edinburgh Med Surg J* 1845; 64: 413.
- Cragie D. Case of disease of the spleen in which death took place in consequence of the presence of purulent matter in the blood. *Edinburgh Med Surg J* 1845; 64: 400.
- Deininger M.W., Goldman J.M., Lydon N. et al. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. *Blood* 1997;90:3691–8.
- Cortes J., Kantarjian H.M., O'Brien S. Result of interferon-alpha therapy in patients with chronic myelogenous leukemia 60 years of age and older. *Am J Med* 1996;100:452–5.
- Bogdanov K.V., Chukhlov A.B., Zaritsky A.Y. et al. Ultraviolet irradiation induces multiple DNA double-strand breaks and apoptosis in normal granulocytes and chronic myeloid leukaemia blasts. *Br J Haematol* 1997;98(4):869–72.
- Boice J.D. Jr., Day N.E., Andersen A. et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:955–75.
- Ichimaru M., Ishimaru T., Mikami M. et al. Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1950–71. Radiation dose, years after exposure, age at exposure, and type of leukemia. *J Radiat Res* 1978;19:262–82.
- Daley G.Q., Van Etten R.A., Baltimore D. et al. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990;247:824–30.
- Kloetzer W.S., Kurzrock R., Smith L. et al. The human cellular abl gene product in the chronic myelogenous leukemia cell line K-562 has associated tyrosine protein kinase activity. *Virology* 1985;140:230–8.
- McWhirter J.R., Wang J.Y. Activation of tyrosinase kinase and microfilament-binding functions of c-abl by bcr sequences in bcr/abl fusion proteins. *Mol Cell Biol* 1992;11:1553–65.
- Lugo T.G., Pendergast A.M., Muller A.J., Witte O.N. Tyrosin kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990;247:1079–82.
- Smith K.M., Yacobi R., Va Etten R.A. Autoinhibition of Bcr-Abl through its SH3 domain. *Mol cell* 2003;12:27–37.
- Steelman L.S., Pohnert S.C., Shelton J.G. et al. JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis. *Leukemia* 2004;18(2):189–218.
- Kurzrock R., Kantarjian H.M., Druker B.J., Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138(10):819–30.
- Durig J., Rosenthal C., Elmaagacli A. et al. Biological effects of stroma-derived factor-1 alpha on normal and CML CD34+ haemopoietic cells. *Leukemia* 2000;14(9):1652–60.
- Peled A., Hardan I., Trakhtenbrot L. et al. Immature leukemic CD34+CXCR4+ cells from CML patients have lower integrin-dependent migration and adhesion in response to the chemokine SDF-1. *Stem Cells* 2002;20(3):259–66.
- Lugo T.G., Pendergast A.M., Muller A.J. et al. Tyrosin kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990;247:1079–82.
- Van Etten R.A. Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of c-abl. *Trend Cell Biol* 1999;9:179–86.
- Nakamura T., Lee M.P., Johnson L.A. et al. Fusion of the nucleoporin gene NUP98 to HOXA9 may be the chromosome translocation t(7;11)(p15;p15) in human myeloid leukemia. *Nat Genet* 1996;12:154–8.
- Mitani K., Kominami R., Muramatsu M. et al. Generation of the AML1/EVI-1 fusion gene in t(3;21)(q26;q22) causes blastic crisis in chronic myelocytic leukemia. *EMBO J* 1994;13:504–10.
- Ahuja H., Advani S.H., Cline M.J. et al. Alterations in the p53 gene and the local evolution of the blast crisis of chronic myelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6783–7.
- Sill H., Goldman J.M., Cross N.C.P. Homozygous deletions of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995;85:2013–6.
- Zhang S., Dong X., Li X. et al. A gain-of-function mutations of GATA-2 in acute myeloid transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:abstr 1022.
- Jamieson C.H., Ailles L.E., Dylla S.J. et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med* 2004;351(7):657–67.
- Coluccia A.M., Vacca A., Dunach M. et al. Bcr-Abl stabilizes beta-catenin in chronic myeloid leukemia through its tyrosine phosphorylation. *EMBO J* 2007;26(5):1456–66.
- Babicka L., Zemanova Z., Pavlistova L. et al. Complex chromosomal rearrangements in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;168(1):22–9.
- Majlis A., Smith T.L., Talpaz M. et al. Significance of cytogenetic clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:196–203.
- Hehlmann R., Berger U., Pfirrmann M. et al. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea. *Leukemia* 2003;17:1529–37.
- Kantarjian H.M., Shan J., Cortes J. et al. Response to therapy is independently associated with survival prolongation in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2001;92(10):2501–7.
- Wadhwa J., Szydlo R.M., Chase A. et al. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2002;99(7):2304–9.
- Cortes J., O'Dwyer M.E. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;8(3):671–84.
- Kantarjian H.M., Dixon D., Keating M.J. et al. Characteristic of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988;61:1441–6.
- Savage D.G., Szydlo R.M., Goldman J.M. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997;96:111–6.
- Jones D., Luthra R., Cortes J. et al.

- BCR-ABL fusion transcript types and levels and their interaction with secondary genetic changes in determining the phenotype of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Blood* 2008;115(12):5190–2.
35. Kantarjian H.M., Keating M.J., Walters R.S. et al. Characteristic of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988;61:1441–6.
 36. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809–20.
 37. Schoch C., Haeflrich T., Kern W. et al. Occurrence of additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2003;17:461–3.
 38. Cortes J.E., Talpaz M., O'Brien S. et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Cancer* 2006;106(6):1306–15.
 39. Cervantes F., Hernandez-Boluda J.C., Steegmann J.L. et al. Imatinib mesylate therapy of chronic phase chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to interferon: results and prognostic factors for response and progression-free survival in 150 patients. *Haematologica* 2003;88(10):1117–22.
 40. Rosti G., Trabacchi E., Bassi S. et al.; Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Risk and early cytogenetic response to imatinib and interferon in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2003;88(3):256–9.
 41. Sokal J.E., Baccarani M., Russo D., Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988;25:49–61.
 42. Hasford J., Pffirmann M., Hehlmann R. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Nat Cancer Institut* 1998;90:850–8.
 43. Gratwohl A., Hermans J., Goldman J.M. et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352(9134):1087–92.
 44. Hehlmann R., Heimpel H., Kolb H.J. et al. The German CML study, comparison of busulfan vs. hydroxyurea vs. interferon alpha and establishment of prognostic score I. *Leuk Lymphoma* 1993;11(Suppl 1):159–68.
 45. Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. et al.; European Study Group on Interferon in Chronic Myeloid Leukemia; Italian Cooperative Study Group on CML; France intergroup of CML; German CML Study Group; UK Medical Research Council Working Party on CML; Spanish CML Study Group; Australian CML Study Group; Swedish CML Study Group. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001;98:3074–81.
 46. Абдулкадыров К.М., Удальева В.Ю., Рукавицын О.А., Бессмельцев С.С. Альфа-интерфероны в лечении больных хроническим миелолейкозом. *Вопр онкол* 1999;45(4):387–92.
 47. Kantarjian H.M., O'Brien S., Smith T.L. Treatment of Philadelphia- positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon-alpha and low doses cytarabine. *J Clin Oncol* 1999;17:284–92.
 48. Faderl S., Talpaz M., Estrov Z. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Int Med* 1999;131:207–19.
 49. Kujawski L.A., Talpaz M. The role of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18(5–6):459–71.
 50. Palandri F., Iacobucci I., Castagnetti F. et al.; GIMEMA Working Party on CML. Front-line treatment of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia with imatinib and interferon-alpha: 5-year outcome. *Haematologica* 2008;93(5):770–4.
 51. Fefer A., Cheever M.A., Thomas E.D. et al. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med* 1979;300:333–7.
 52. Maziarz R.T. Who with chronic myelogenous leukemia to transplant in the era of tyrosine kinase inhibitors? *Curr Opin Hematol* 2008;15:127–33.
 53. Goldman J. Management of chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40:1–103.
 54. Silver R.T., Woolf S.H., Hehlmann R. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999;94:1517–36.
 55. Druker B.J., Ford J.M., Goldman J.M. et al. Chronic myelogenous leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001;87–112.
 56. Goldman J. Management of chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40:1–103.
 57. Gratwohl A., Brand R., Apperley J. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006;91:513–21.
 58. Weisser M., Ledderose G., Kolb H.J. Long-term follow-up of allogeneic HSCT for CML reveals significant improvement in the outcome over the last decade *Ann Hematol* 2007;86:127–32.
 59. Weisser M., Schleuning M., Haeflrich C. et al. Allogeneic stem cell transplantation provides excellent results in advanced stage chronic myeloid leukemia with major cytogenetic response to pre-transplant imatinib therapy. *Leukemia and Lymphoma* 2007;48(2):295–301.
 60. Gratwohl A. Prognostic factors in chronic myeloid leukemia: allografting. *Semin Hematol* 2003;40(1):13–21.
 61. Oehler V.G., Gooley T., Synder D.S. et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:1782–9.
 62. Hehlmann R., Hochhaus A., Baccarani M. on behalf of the European Leukemia Net. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007;370:342–50.
 63. Mauro M.J., Maziarz R.T. Stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia: when should it be used? *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):404–16.
 64. Körbling M., Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allo-transplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood* 2001;98:2900–8.
 65. Elmaagacli A.H., Beelen D.W., Opalka B. et al. The risk of residual molecular and cytogenetic disease in patients with Philadelphia chromosome-positive first chronic phase myelogenous leukemia is reduced after transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells compared with marrow. *Blood* 1999;94:3884–9.
 66. Oehler V.G., Radich J.P., Storer B. et al. Randomized trial of allogeneic related bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:85–92.
 67. Champlin R.E., Schmitz N., Horowitz M.M. et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000;95:3702–9.
 68. Slattery J.T., Clift R.A., Buckner C.D. et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood* 1997;89:3055–60.
 69. Crawley C., Szydlo R., Lallancette M. et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;106:2969–76.
 70. Kebriaei P., Detry M.A., Giralt S. et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110(9):3456–62.
 71. Horowitz M.M., Gale R.P., Sondel P.M. et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75(3):555–62.
 72. Kolb H.J. Donor leukocyte transfusions for treatment of leukemic relapse after bone marrow transplantation. EBMT Immunology and Chronic Leukemia Working Parties. *Vox Sang* 1998;74(Suppl 2):321–9.
 73. Weisser M., Tischer J., Schnittger S. et al. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:663–6.
 74. Apperley J.F. Managing the patient with chronic myeloid leukemia through and after allogeneic stem cell transplantation. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2006:226–32.
 75. Hehlmann R., Berger U., Pffirmann M. et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:4686–92.
 76. Giralt S.A., Arora M., Goldman J.M. et al. Impact of imatinib therapy on the use of allogeneic haematopoietic progenitor cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007;137:461–7.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ДЛЯ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ПРОТОКОЛЕ ОЛЛ-МБ-2002 (однофакторный и многофакторный анализ)

Н.Н. Савва, О.В. Красько, М.В. Белевцев, В.П. Савицкий, Н.В. Мигаль, О.В. Алейникова
Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, Минск, Беларусь

Контакты: Наталья Николаевна Савва nsavva@mail.ru

В исследование включены 220 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), лечившихся по протоколу ОЛЛ-МБ-2002. Минимальную остаточную болезнь (МОБ) оценивали в костном мозге методом трехцветной проточной цитофлюориметрии на 15-й ($n=99$) и 36-й ($n=107$) дни и перед началом поддерживающей терапии ($n=60$). Установлено, что одним из неблагоприятных факторов, статистически достоверно (log-rank-тест; $p<0,05$) ухудшающих безрецидивную выживаемость, является наличие положительного уровня МОБ на 36-й день ($\geq 0,01\%$). В мультифакторном анализе (Кокс-регрессия) выявлено, что положительный уровень МОБ на 36-й день — самый сильный и независимый прогностический фактор, влияющий на вероятность развития рецидива (hazard ratio 6,6; $p=0,031$). Обоснована необходимость введения дополнительной стратификации пациентов на терапевтические группы с учетом уровня МОБ после индукционной терапии.

Ключевые слова: минимальная остаточная болезнь, дети, острый лимфобластный лейкоз, прогноз, безрецидивная выживаемость

MINIMAL RESIDUAL DISEASE PROGNOSTIC VALUE FOR RELAPSE-FREE SURVIVAL OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TREATING ACCORDING TO ALL-MB-2002 PROTOCOL (MONOFACTORIAL AND MULTIFACTORIAL ANALYSIS)

N.N. Savva, O.V. Kras'ko, M.V. Belevtsev, V.P. Savitskiy, N.V. Migal, O.V. Aleinikova
Republic Centre for Paediatric Oncology and Haematology, Minsk, Belarus

220 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated according to ALL-MB-2002 protocol are included in the study. Minimal residual disease (MRD) estimated in bone marrow by three-color flow cytometry on day 15 ($n=99$), day 36 ($n=107$) and before the maintenance therapy ($n=60$). Day 36 positive MRD level ($\geq 0.01\%$) as one of unfavorable factors statistically significant worsening of relapse-free survival was revealed (log-rank test; $p<0.05$). In multifactorial analysis (Cox regression) it is revealed that positive MRD level on day 36 of treatment is the strongest and independent prognostic factor influencing relapse probability (hazard ratio 6.6; $p=0.031$). Necessity of additional patients' stratification introduction according to MRD level after induction is proved.

Key words: minimal residual disease, children, acute lymphoblastic leukemia, prognosis, relapse-free survival

Введение

Современные успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей достигнуты благодаря эффективной полихимиотерапии (ПХТ), базирующейся на стратификации пациентов на группы риска. Ведущей проблемой, влияющей на бессобытийную выживаемость (БСВ) при ОЛЛ, являются рецидивы заболевания, в основе развития которых лежит нерадикальная элиминация опухолевого клона [1]. Динамика количества опухолевых клеток в костном мозге (КМ) и периферической крови (ПК) во время индукционной терапии и после ее проведения является важной информацией, отражающей ответ на терапию и риск возникновения рецидива [2, 3]. Один из основных критериев достижения ремиссии при ОЛЛ — $<5\%$ бластных клеток в КМ при морфологическом исследовании, при том что в КМ может присутствовать до 10^{10} лейкоэмических бластов, выявляемых только субмикроскопически проточной цитофлюориметрией (ПЦФ) или методами молекулярной генетики (минимальная остаточная болезнь —

МОБ) [2, 4]. В настоящее время показано, что ответ на терапию, оцениваемый субмикроскопически, является более значимым прогностическим фактором, чем «морфологический» ответ. У больных, достигших «морфологической» ремиссии, но имеющих МОБ после индукционной терапии (МОБ-положительные пациенты), высока ($>80\%$) вероятность развития рецидива [5–8]. Само наличие МОБ после этапа индукции ремиссии является независимым прогностически неблагоприятным фактором, который уже начал использоваться как дополнительный критерий стратификации для определения тактики противоопухолевого лечения [5, 6]. С другой стороны, исследование МОБ — метод, требующий достаточных затрат, особенно если для этой цели используется полимеразная цепная реакция (ПЦР) для анализа химерных онкогенов или реаранжировок генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора (IgH/TCR) [9]. Показано, что для оценки МОБ при ОЛЛ по чувствительности и сопоставимости результатов метод трехцветной ПЦФ может использоваться как альтернативный и

более доступный, чем ПЦР [9, 10]. Цель данной работы — оценка прогностической значимости МОБ для безрецидивной выживаемости (БРВ) детей, получавших лечение согласно протоколу ОЛЛ-МБ-2002, и обоснование целесообразности использования дополнительной стратификации пациентов, основанной на определении МОБ, для дальнейшего улучшения результатов лечения ОЛЛ.

Материалы и методы

Всего в исследование включены 220 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с ОЛЛ (124 мальчика, 96 девочек), получавших лечение по протоколу ОЛЛ-МБ-2002 с 2004 г., период наблюдения — от 3 мес от 4,5 года. МОБ оценивалась в КМ больных ОЛЛ методом трехцветной ПЦФ с чувствительностью 1 бластная клетка на 10^4 мононуклеаров КМ. Уровень МОБ расценивали как отрицательный при относительном числе бластных клеток в КМ $<0,01\%$ ($<10^{-4}$), положительный — при $\geq 0,01\%$ (10^{-4} и более). Забор КМ проводили на момент постановки диагноза (день 0) и на следующих временных точках оценки ремиссии на протоколе ОЛЛ-МБ-2002: 15-й ($n=99$) и 36-й ($n=107$) дни и перед началом поддерживающей терапии — ПТ ($n=60$). Протокол лечения и методологический подход определения МОБ подробно описаны ранее [11, 12].

Для статистической обработки была создана база данных, в которую заносили данные о пациентах, включенных в исследование. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана — Майера. Прогностические параметры факторов для БРВ при ОЛЛ у детей на протоколе ОЛЛ-МБ-2002 оценивали с помощью log-rank-теста. Оценку влияния на МОБ в точках оценки ремиссии факторов прогноза у детей с ОЛЛ осуществляли по двустороннему критерию Фишера. Для мультифакторного анализа и оценки Hazard Ratio использована модель Кокса. Все расчеты производили с помощью пакета Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для анализа прогностической значимости МОБ в отношении развития рецидива мы провели однофакторный анализ БРВ по каждому из благоприятных и неблагоприятных факторов риска, использующихся для стратификации на терапевтические группы на протоколах ОЛЛ-МБ-2002/2008 и в других международных исследованиях ОЛЛ: инициальный лейкоцитоз $<50\ 000$ в 1 мкл, $<30\ 000$ в 1 мкл; $100\ 000$ в 1 мкл и более при ОЛЛ из предшественников В-клеток; возраст; пол; инициальное поражение

Таблица 1. Прогностически значимые факторы для БРВ при ОЛЛ у детей, получавших лечение по протоколу ОЛЛ-МБ-2002

Фактор	Число больных	БРВ (SE), %	Медиана наблюдения (min...max), мес	p
Возраст на момент диагноза:				
>1 и <10 лет	150	86,4 (3,7)	32,9 (1,7...63,8)	0,046
≥ 10 лет	70	62,2 (1,2)	33,3 (1,7...64,3)	
Лейкоциты при диагностике, в 1 мкл:				
$<50\ 000$	190	78,8 (7,4)	35,4 (1,7...64,3)	0,011
$\geq 50\ 000$	30	60,8 (11,5)	30,2 (4,7...59,8)	
$<30\ 000$	176	78,7 (7,5)	36,1 (1,7...64,3)	0,04
$\geq 30\ 000$	44	67,5 (9,3)	27,8 (4,3...59,8)	
Лейкоциты при диагностике ОЛЛ из предшественников В-клеток, в 1 мкл:				
$\geq 100\ 000$	9	41,7 (22,2)	27,7 (4,7...51,8)	0,026
$<100\ 000$	191	77,4 (7,9)	36,3 (1,7...64,3)	
TEL/AML-позитивность:				
да	39	Нет рецидивов	28,6 (4,2...63,8)	0,025
нет	128	68,6 (11,2)	34,7 (1,7...63,4)	
Ответ на терапию преднизолоном в ПК на 8-й день:				
хороший (≤ 1000 бластов/мкл)	175	75,1 (9,4)	33,0 (1,7...64,3)	0,029
плохой (>1000 бластов/мкл)	34	68,0 (9,0)	42,5	
Ремиссия в КМ после индукционной терапии				
да, M1 ($<5\%$ бластов)	213	76,6 (6,8)	34,0 (1,7...64,3)	0,004
нет, M2 и M3 ($\geq 5\%$ бластов)	3	33,3 (27,2)	22,9 (6,1...41,9)	
Спленомегалия, см:				
<4	165	77,9 (8,8)	33,0 (1,7...64,3)	0,021
≥ 4	54	70,3 (7,5)	34,7 (2,7...63,8)	
МОБ на 36-й день:				
«—» ($<10^{-4}$)	60	92,1 (5,8)	19,0 (1,7...53,8)	0,009
«+» ($\geq 10^{-4}$)	47	65,0 (9,2)	28,0 (2,6...54,8)	

Примечание. M1, M2, M3 — морфологический статус КМ (тип M1 — $<5\%$ бластов, M2 5–24%, M3 $\geq 25\%$).

Таблица 2. Доля МОБ-позитивных пациентов в зависимости от фактора прогноза и точки оценки ремиссии на протоколе ОЛЛ-МБ-2002 у детей с ОЛЛ

Фактор прогноза	15-й День		36-й МОБ		Перед ПТ	
	«+»	«-»	«+»	«-»	«+»	«-»
Ответ на терапию преднизолоном в ПК на 8-й день:						
хороший (≤ 1000 бластов/мкл)	72 (86)	12 (14)	36 (40)	54 (60)	10 (21)	38 (79)
плохой (> 1000 бластов/мкл)	14 (100)	0	11 (79)	3 (21)	2 (22)	7 (73)
<i>p</i>	0,206		0,009		>0,999	
Спленомегалия, см:						
< 4	66 (86)	11 (14)	31 (37)	52 (63)	11 (24)	35 (76)
≥ 4	23 (96)	1 (4)	16 (67)	8 (33)	3 (21)	11 (79)
<i>p</i>	0,285		0,018		>0,999	
Группа риска:						
стандартного (SRG)	73 (86)	12 (14)	37 (41)	54 (59)	13 (25)	39 (75)
промежуточного (ImRG)	13 (100)	0	7 (58)	5 (42)	0	7 (100)
высокого (HR)	3 (100)	0	3 (75)	1 (25)	1 (100)	0
<i>p</i>	0,278		0,226		0,064	

Примечание. Представлено число больных, в скобках – процент.

центральной нервной системы (ЦНС); пре-Т/Т-иммунология; поражение средостения; t(4;11) или MLL/AF4; t(9;22) или BCR/ABL; MLL-аномалии; t(1;19) или E2A/PBX1; наличие TEL/AML; гипер- и гиподиплоидия; ответ на терапию преднизолоном в ПК на 8-й день; ранний ответ в КМ на 15-й день; наличие ремиссии в КМ после индукционной терапии; размеры селезенки ($>$ или < 4 см); CD10-позитивность при ОЛЛ из предшественников В-клеток; МОБ на 15-й день ($>$ или $< 10^{-4}$); МОБ на 36-й день ($>$ или $< 10^{-4}$); МОБ перед ПТ ($>$ или $< 10^{-4}$).

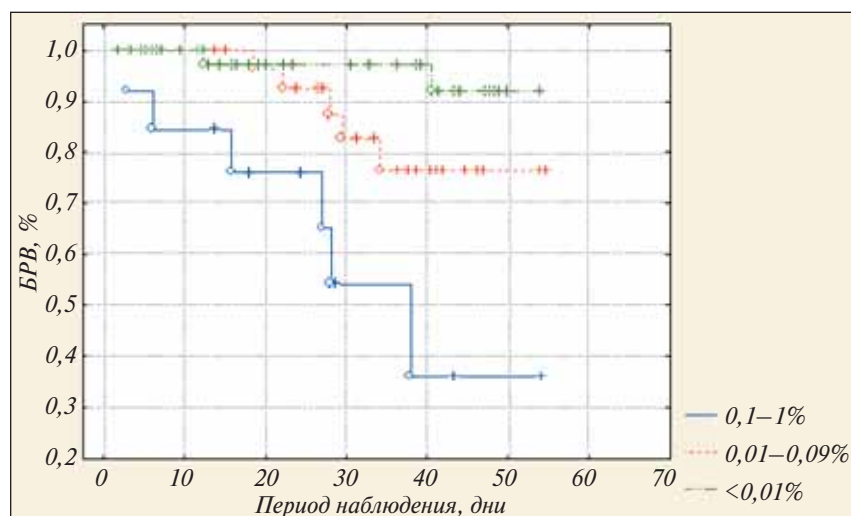
В табл. 1 приведена информация по тем факторам, которые статистически достоверно ($p < 0,05$) влияли на БРВ.

Кроме того, каждый из вышеперечисленных критериев стратификации анализировался на наличие МОБ в зависимости от точки оценки ремиссии на протоколе лечения ОЛЛ. Плохой индивидуальный ответ на терапию преднизолоном на 8-й день и объем опухолевого поражения (спленомегалия > 4 см) статистически достоверно определяли позитивность по МОБ на главной точке оценки ответа на терапию – 36-й день от начала индукции ремиссии. В табл. 2 приведена информация только по тем факторам, по которым получены статистически значимые различия, а также отражено распределение пациентов с отрицательным и положительным уровнем МОБ в зависимости от группы риска. В целом же ни один из проанализированных

критериев, использующихся для стратификации на группы риска, не являлся абсолютным, т.е. «внутри» каждого существовала примерно равная доля пациентов с наличием или отсутствием остаточных опухолевых клеток. Все это говорит о том, что МОБ должна быть дополнительным критерием при оценке эффективности индукционной терапии.

Далее мы оценили влияние уровня позитивности по МОБ ($> 1\%$; $0,1-1\%$; $0,01-0,09\%$ бластных клеток в КМ) на БРВ у детей с ОЛЛ. Достоверные различия ($p < 0,05$) были выявлены только на 36-й день (см. рисунок): очевидно, что чем больше число остаточных лейкоэмических бластов после окончания индукционной терапии, тем хуже показатели БРВ у детей с ОЛЛ.

В многофакторный анализ (Кокс-регрессия) влияния различных неблагоприятных факторов на



БРВ в зависимости от уровня МОБ на 36-й день (после этапа индукции ремиссии) лечения ОЛЛ у детей на протоколе ОЛЛ-МБ-2002

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа

Фактор	Hazard ratio	p
Положительный уровень МОБ на 36-й день ($\geq 0,01\%$)	6,6	0,031
Лейкоцитоз $\geq 30\ 000$ в 1 мкл	5,3	0,021
Спленомегалия ≥ 4 см	2,4	0,130
M2- и M3-статус в КМ на 36-й день	2,0	0,564
Возраст ≥ 10 лет	1,7	0,351
Плохой ответ на терапию преднизолоном на 8-й день (>1000 бластов/мкл в ПК)	1,0	0,959

вероятность развития рецидива наряду с МОБ включили все вышеперечисленные факторы, достоверно влияющие на БРВ у больных с ОЛЛ в нашем исследовании. Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 3, из которой видно, что наличие МОБ на 36-й день и инициальный лейкоцитоз $\geq 30\ 000$ в 1 мкл являются самыми сильными независимыми прогностическими факторами, влияющими на вероятность развития рецидива.

Во всех международных протоколах лечения ОЛЛ у детей разделение пациентов проводится на группы низкого (стандартного), промежуточного и высокого риска неблагоприятного исхода. По данным литературы, мощным прогностическим фактором служит ответ на терапию [5]. Детерминантами ответа на лечение являются факторы организма, биологические свойства опухоли (пролиферативный потенциал, резистентность к препаратам), лечение (доза, взаимодействие лекарств) [13]. Индивидуальный ответ на терапию — важный фактор в прогнозе рецидива. Так, в 1991 г. было начато исследование группой IBFM «субмикроскопического» раннего ответа на терапию на протоколе ALL-BFM-90 путем молекулярно-генетического анализа МОБ (Ig/TCR). Продемонстрировано, что позитивность по МОБ — более мощный прогностический фактор, чем «морфологический» ответ; выявлены пациенты с крайне низкой вероятностью развития рецидива (достижение отрицательного уровня МОБ через 5 и 11 нед лечения); выделена группа больных с высокой ($>80\%$) вероятностью развития рецидива (сохраняющих позитивный уровень МОБ). Позже было показано, что оценка МОБ методом ПЦФ по чувствительности и сопоставимости результатов может использоваться как альтернативный и более доступный метод, чем ПЦР [5, 9, 10]. В 2008 г. опубликованы данные участников протокола ALL IC-BFM 2002 (Международный консорциум по лечению ОЛЛ у детей в рамках исследовательской группы БФМ), попытавшихся ответить на вопрос — можно ли все-таки обойтись без стратификации пациентов на группы риска в странах с ограниченными возможностями, если ис-

пользовать динамику морфологического ответа на индукционное лечение [8]. Ответ был однозначным — морфологическая стратификация позволяет выявить пациентов только высокой группы риска, но является несостоятельной для идентификации больных, подлежащих редукции терапии. Тогда же опубликованы результаты группы БФМ по ретроспективному (с 1991 г.) и проспективному (с 2000 г.) анализу прогностического влияния МОБ

на ответ на лечение и исход при ОЛЛ у детей [5]. Отмечено, что 10-летнее наблюдение в рамках протокола I-BFM-SG MRD study 91 продемонстрировало стабильные результаты БСВ: в группе стандартного риска — MRD-SR — 93%, промежуточного риска — MRD-IR — 74%, высокого риска — MRD-HR — 16%. МОБ является независимым сильным фактором, влияющим на вероятность развития рецидива при ОЛЛ как из предшественников В-клеток [6], так и из зрелых В-клеток [7]. Кроме того, показано, что уровень МОБ сопоставим в ПК и КМ у детей с Т-фенотипом лейкемических клеток ОЛЛ, но не у пациентов с ОЛЛ из предшественников В-клеток [14]. У последних уровень резидуальных опухолевых клеток в КМ может быть выше в 1000 раз по сравнению с ПК, таким образом исследование ПК не подходит для стратификации, но может быть использовано для мониторинга, например после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В целом показана важная прогностическая роль МОБ в отношении предсказания рецидива после ТГСК при ОЛЛ [15]. Следует отметить, что сохранение позитивного уровня МОБ имеет большее влияние на исход заболевания при проведении ТГСК во 2-й и 3-й ремиссии, чем в 1-й [16]. В настоящее время МОБ начинает применяться как способ сравнения эффективности химиотерапевтических режимов и отдельных препаратов, поскольку чувствительность к лекарству *in vivo* и *in vitro* может не совпадать [17]. Кроме того, в литературе обсуждается вопрос о том, что детям с ранним исчезновением (отсутствием) МОБ не показаны интенсификация лечения и проведение ТГСК, им даже может быть снижена интенсивность лечения, но это — предмет дальнейших исследований [9]. К сожалению, до настоящего времени не идентифицированы гены, ассоциированные с персистенцией МОБ и высоким риском возникновения рецидива, хотя некоторые авторы уже выделяют группы по генному профилю, состоящие в основном из пациентов, остающихся в ремиссии после лечения, или из больных с развившимися рецидивами [18].

Таким образом, очевидно, что оценка ответа на терапию на основании определения МОБ — мощный прогностический фактор, а современная система стратификации ОЛЛ без оценки МОБ далека от совершенства. Мы считаем необходимым внедрение оценки МОБ для стратификации на терапевтические группы с учетом уровня остаточных лейкоэмических клеток, в первую очередь, после этапа индукции ремиссии, в рутинную практику лечения ОЛЛ, так как благоприятные критерии, на основании которых формируется группа стандартного риска, не обеспечивают хороший прогноз для всех пациентов. Одной из причин этого является сохранение субмикроскопически определяемых в КМ бластных клеток, т.е. МОБ, на основных временных точках оценки ремиссии, что означает недостаточный ответ на терапию и влечет за собой риск развития рецидива.

Заключение

По результатам проведенного анализа положительный уровень МОБ, определяемый методом ПЦФ после проведения индукционной терапии (36-й день в рамках протокола ALL-MB-2002) является самым сильным и независимым прогностическим фактором, влияющим на вероятность развития рецидива. На основании данного исследования мы считаем, что стратификация на терапевтические группы должна включать оценку МОБ на 36-й день (оценка индивидуального ответа на индукцию ремиссии) и осуществляться в 2 этапа: I — перед началом лечения с использованием клинико-морфологических и генетических критериев; II — после проведения индукционной терапии на основании субмикроскопического ответа (количественной оценки показателя МОБ). Эффективность такой стратификации должна быть оценена в проспективном мультицентровом исследовании.

Л и т е р а т у р а

1. Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алеи-никова О.В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь. Минск: РНМБ, 2008.
2. Campana D., Pui C. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood* 1995;85:1416—34.
3. Coustan-Smith E., Sancho J., Hancock M.L. et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;96:2691—6.
4. Campana D. Monitoring minimal residual disease in acute leukemia: expectations, possibilities and initial clinical results. *Int J Clin Lab Res* 1994;24:1—7.
5. International BFM Study Group (I-BFM-SG). Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22(4):771—82.
6. Children's Oncology Group. Clinical significance of MRD in childhood ALL and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111(12):5477—85.
7. Mussolin L., Pillon M., Conter V. et al. Prognostic role of minimal residual disease in mature B-cell ALL of childhood. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5254—61.
8. Fronkova E., Mejstrikova E., Avigad S. et al. Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: is it possible to avoid MRD testing? *Leukemia* 2008;22(5):989—97.
9. Szczepański T. Why and how to quantify minimal residual disease in ALL? *Leukemia* 2007;21(4):622—6.
10. Dvorkin M.N., Panzer-Grumacher E.R. Flow cytometric detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1445—55.
11. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008;22(6):1144—53.
12. Белевцев М.В., Савицкий В.П., Савва Н.Н. и др. Определение остаточных опухолевых клеток в костном мозге детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом методом проточной цитофлуориметрии. *Клин лабораторная диагностика* 2006;10:42—5.
13. Davies S., Borowitz M., Rosner G. Pharmacogenetics of minimal residual disease response in children with B-precursor ALL: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008;111(6):2984—90.
14. Van der Velden V. MRD levels in BM and PB are comparable in children with T cell ALL, but not in precursor-B-ALL. *Leukemia* 2002;16(8):1432—6.
15. Sramkova L., Muzikova K., Fronkova E. et al. Detectable MRD before alloHSCT predicts extremely poor prognosis in children with ALL. *Pediatr Blood Cancer* 2007;8(1):93—100.
16. Schilham M., Balduzzi A., Bader P. PD-WP of the EBMT. Is there a role for minimal residual disease levels in the treatment of ALL patients who receive allogeneic stem cells? *Bone Marrow Transplant* 2005;35(Suppl 1):49—52.
17. Kwok C., Kham S., Ariffin H. et al. Minimal residual disease (MRD) measurement as a tool to compare the efficacy of chemotherapeutic drug regimens using *Escherichia Coli*-asparaginase or *Erwinia*-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(3):299—304.
18. Andersson A., Ritz C., Lindgren D. et al. Microarray-based classification of a consecutive series of 121 childhood acute leukemias: prediction of leukemic and genetic subtype as well as of minimal residual disease status. *Leukemia* 2007;21(6):1198—203.

К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЛИМфомы ХОДЖКИНА И АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМфомы Т-ФЕНОТИПА

А.А. Семенова¹, И.В. Поддубная¹, Н.А. Пробатова², Е.А. Османов², Е.Н. Сорокин²

¹Кафедра онкологии ГОУ ДПО РМАПО; ²ГУ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Анастасия Александровна Семёнова 89015121170@mail.ru

Лимфома Ходжкина (ЛХ) отличается от анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ), «ходжкиноподобного» варианта, большим представителем начальных стадий заболевания (46%), поражением медиастинальных лимфатических узлов (69%), отсутствием мягкотканых компонентов, малым числом случаев с вовлечением в процесс более одного экстранодального органа (15%); отсутствием ALK-белка (100%) и В-иммунофенотипом (PAX 5+) опухолевых клеток. Морфологические особенности: выраженная пиронинофилия цитоплазмы при окраске по Броуэ в опухолевых клетках при системной АККЛ Т-/0-фенотипа, что редко наблюдается при ЛХ; крупные опухолевые клетки при системной АККЛ Т-/0-фенотипа имеют полиморфные ядра с мелкими ядрышками по сравнению с более округлыми клетками с крупными ядрышками при ЛХ; внутрисинусный характер роста, наблюдаемый почти в половине случаев при системной АККЛ Т-/0-фенотипа, не встречается при ЛХ; фиброз в опухолевой ткани в единичных наблюдениях при системной АККЛ Т-/0-фенотипа, в то время как при ЛХ грубый фиброз и склероз капсулы — частый морфологический признак.

Ключевые слова: анапластическая крупноклеточная лимфома, лимфома Ходжкина, диагностические критерии, иммунофенотипические особенности, клиническое течение, прогностические группы

TO THE ISSUE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HODGKIN LYMPHOMA AND T-PHENOTYPE ANAPLASTIC LARGE-CELL LYMPHOMA (ALCL)

A.A. Semenova¹, I.V. Poddubnaya¹, N.A. Probatova², E.A. Osmanov², E.N. Sorokin²

¹Russian Academy for Postgraduate Medical Education, Moscow

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Hodgkin lymphoma differs from anaplastic largecell lymphoma (ALCL) («Hodgkin-like» variant) by more frequent early stage diseases revealing (46%), mediastinal lymph nodes involvement (69%), softtissue components absence, small number of cases with more than one extranodal organ involvement (15%), ALK-protein absence (100%) and tumor cell B-immunophenotype (PAX 5+). Morphological features: the expressed pironinophilia in tumor cells cytoplasm by Broshe staining in systemic ALCL (T-/0 phenotype), that is rare observed in Hodgkin lymphoma; large tumor cells in systemic ALCL (T-/0 phenotype) have more polymorphic nucleuses with small nucleoluses in comparison with more spherical cells with large nucleoluses in Hodgkin lymphoma; intrasinus growth observed almost in a half of cases in systemic ALCL (T-/0 phenotype) does not revealed in Hodgkin lymphoma; tumor tissue fibrosis is a rare observation in systemic ALCL (T-/0 phenotype), while fibrosis and capsule sclerosis are frequent morphological signs in Hodgkin lymphoma.

Введение

Развитие молекулярной биологии и иммунологических методов исследования предоставляет большие возможности для расширения представлений о природе различных лимфопролиферативных заболеваний. Фундаментальные исследования и внедрение в клиническую практику современных методов диагностики ставит перед современной наукой задачи формирования новых алгоритмов и диагностических критериев, позволяющих по-новому осмыслить и уточнить клинко-морфологические особенности различных опухолей лимфоидного гистогенеза. Актуальность этой проблемы объясняется разнообразием клинических проявлений и морфоиммунологических характеристик болезней. Изучение гетерогенной нозологической формы анапластической крупноклеточной лимфомы — АККЛ Т-фенотипа, лежащей в основе нашего исследования, выявило ряд диагностических проблем. Морфологическое и, нередко, иммунофенотипическое сходство затрудняет дифференциальную диагностику АККЛ Т-фенотипа и лимфомы

Ходжкина (ЛХ). Наиболее часто создает трудности при постановке диагноза вариант нодулярного склероза II цитологического типа (NS II) ЛХ с синцитиальным типом роста. Это объясняется наличием атипичных опухолевых клеток, иногда образующих широкие опухолевые пласты (синцитиоподобный рост), в то время как обнаружение классических клеток Ходжкина и Рид — Штернберга затруднительно. Иммунофенотипирование опухолевых клеток при ЛХ не всегда дает однозначный ответ. Экспрессия антигена CD15 является специфичной, но далеко не во всех случаях положительной (по данным некоторых источников — до 86% случаев) [1]. Таким образом, нестандартные иммунологические особенности, в частности, отсутствие экспрессии CD15 маркера, а также наличие атипичных опухолевых клеток ЛХ, создают трудности в дифференциальной диагностике с АККЛ.

Случаи с описанной морфологией довольно часто обозначаются как «ходжкиноподобный» вариант АККЛ и выделены в качестве самостоятельного варианта в REAL-классификации (1994 г.) [2].

Их следует диагностировать как АККЛ только либо при наличии выраженности экспрессии ALK-белка в опухолевых клетках, либо при исключении их В-клеточной природы, так как в настоящее время установлено, что большая часть так называемых ALK-негативных «ходжкиноподобных» АККЛ являются ЛХ с обильным числом опухолевых клеток [3, 4].

«Ходжкиноподобный» вариант АККЛ чаще встречается у лиц молодого возраста и, в отличие от ALK-позитивных случаев системных АККЛ, имеет ряд клинических особенностей: это, как правило, ранние стадии заболевания — стадия IIА и в 60% наблюдений — вовлеченность медиастинальных лимфатических узлов (ЛУ). Эти клинические результаты и отсутствие экспрессии ALK-белка (более чем в 85%) дают возможность предположить, что большинство ранее классифицированных как «ходжкиноподобный» вариант АККЛ-случаев являются формой агрессивно протекающей ЛХ.

Цель исследования

С учетом данных об иммуноморфологической природе опухолевых клеток и клиническом течении заболевания определить возможные дифференциально-диагностические критерии АККЛ и ЛХ.

Материалы и методы

В исследование включены 55 пациентов с первичным диагнозом АККЛ. Опыт диагностики АККЛ Т-фенотипа обусловил необходимость расширения диагностической панели у 13 больных, которые характеризовались морфологическим сходством с «ходжкиноподобным» вариантом. Проведение дополнительных иммуногистохимических исследований биоптатов пораженных ЛУ подтвердило, что все эти случаи являются ЛХ, и позволило выделить отличительные морфологические и иммунологические дифференциальные признаки данных нозологических форм.

Для выявления клинических особенностей течения заболевания у больных ЛХ и определения диагностических критериев дифференциальной диагностики с АККЛ мы провели сравнительный анализ клинических данных в 3 группах: больные с подтвержденным диагнозом ALK-позитивной ($n=23$) и ALK-негативной ($n=19$) АККЛ Т-фенотипа, наблюдавшиеся в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1997 по 2007 г., и 13 пациентов с выделенной нами ЛХ, морфологически схожей с ALK-негативной «ходжкиноподобной» АККЛ (см. таблицу).

Результаты

Морфологически для варианта нодулярного склероза ЛХ с синцитиальным типом роста был характерен компактный рост крупных опухолевых клеток, которые тесно прилежали друг к другу. Во всех наблюдениях встречалось разрастание грубо- и тонковолокнистых фиброзных тяжей. Среди диагностических клеток Рид–Штейнберга и Ходжкина, а также гигантских многоядерных клеток со структурой

ядра типа «морулы», «венка», «гантели» можно было встретить крупные атипичные опухолевые клетки с одним ядром. Ядра преимущественно были крупными округло-овальной и полиморфной формы. Ядрышки — в большинстве своем крупные (рис. 1, а).

Ободок цитоплазмы опухолевых клеток был широким. При окраске по Браше цитоплазма опухолевых клеток в большинстве случаев не окрашивалась пиронином. Капсула ЛУ была утолщена и склерозирована.

Иммунологически опухолевые клетки экспрессировали CD30 во всех случаях, а экспрессия CD15-антигена имела место в 9 (69%) из 13 наблюдений (рис. 1, б). Для того чтобы установить В-клеточную природу опухоли с целью дифференциации ЛХ и АККЛ Т-фенотипа, прежде всего в тех наблюдениях, где не выявлена экспрессия CD15 ($n=4$), мы использовали антитела к антигену PAX5 (BSAP)- В-транскрипционному фактору, участвующему в регуляции генов, вовлеченных в В-клеточную дифференцировку. Во всех этих наблюдениях опухолевые клетки экспрессировали PAX5, что подтверждало их В-клеточную природу и, таким образом, исключало из категории АККЛ Т-фенотипа (рис. 1, в). У всех 4 пациентов с ЛХ отмечена негативная реакция на наличие ALK-белка.

Анализируя выделенную нами группу из 13 больных ЛХ (6 мужчин и 7 женщин), следует отметить, что средний возраст пациентов составил 33 (от 16 до 71) года, медиана 27 лет, только 2 пациента были старше 50 лет (рис. 2). Клинически ALK-позитивная системная АККЛ возникала у более молодых пациентов, средний возраст составил 30,8 года, только 1 больной был старше 60 лет. Соотношение встречаемости заболевания у мужчин и женщин смещено в сторону явного преобладания лиц женского пола (1/2,3), однако во втором—третьем десятилетии это соотношение меняется на противоположное. Группа ALK-негативных пациентов с АККЛ характеризовалась более поздним сроком возникновения заболевания по сравнению с первыми 2 группами, средний возраст больных составил 41 год, 16% (а при ЛХ — 14%) пациентов были старше 60 лет. Зафиксировано явное преобладание заболеваемости у мужчин (2,2/1).

Клинические характеристики представлены в таблице.

Характерным клиническим проявлением ЛХ была лимфаденопатия, отмечавшаяся у 100% больных. У 6 (46%) человек она носила изолированный характер: в 2 случаях имело место изолированное поражение ЛУ средостения — с массивным опухолевым компонентом (медиастинально-торакальный индекс — МТИ $>1/3$ — *bulky*); по 1 наблюдению изолированного вовлечения внутрибрюшинных ЛУ (максимальный размер опухолевой массы превышал 10 см — *bulky*) и генерализованной лимфадено-

Клиническая характеристика пациентов

Анализируемый признак	ЛХ	АККЛ		АККЛ	
		ALK- негативная	p	ALK- позитивная	p
Общее число больных	13	19	—	23	—
Соотношение М/Ж	1/1,2	2,2/1	0,05	1/2,3	1
Средний возраст, годы	33	41		30,8	
<60	11 (85)	16 (84)	1	22 (96)	1
>60	2 (15)	3 (16)		1 (4)	
Локализация поражения на момент постановки диагноза:					
изолированная лимфаденопатия	6 (46)	4 (21)	0,2	13 (57)	0,7
изолированное экстранодальное	0	4 (21)	0,1	1 (4)	1
генерализованное	7 (54)	11 (58)	0,4	9 (39)	1
Лимфаденопатия:					
ЛУ выше диафрагмы	3	7	1	9	1
периферические ЛУ ниже диафрагмы	0	3	0,2	4	0,2
ЛУ средостения	9	1	0	2	0
забрюшинные ЛУ	1	0	1	2	1
генерализованное поражение ЛУ	1	5	0,3	7	0,2
Экстранодальные поражения:					
мягкие ткани	0	8	0,01	4	0,2
кости	2	4	1	4	1
легкие	2	4	1	3	1
кожа	0	2	1	1	1
селезенка	2	2	1	1	1
Вовлечение >1 экстранодальной зоны	2 (15)	9 (47)	0,2	5 (22)	0,2
Поражение костного мозга	2 (15)	2 (10,5)	0,5	1 (4)	1
Стадия:					
I	1 (8)	2 (10)		6 (26)	
II	6 (46)	4 (22)	1	6 (26)	0,2
III	1 (8)	2 (10)		0	
IV	5 (38)	11 (58)		11 (48)	
Статус по шкале ECOG:					
0–1	10 (77)	12 (63)		15 (65)	
2–4	3 (23)	7 (37)		8 (35)	
Уровень ЛДГ:					
Норма	8 (62)	7 (37)	0,4	10 (47)	0,4
Выше нормы	5 (38)	12 (63)		13 (57)	
Прогностические группы:					
благоприятная (низкий и низкий/промежуточный риск)	1 (8)	11 (58)	0,7	22 (96)	0
промежуточная (промежуточный/высокий риск)	3 (23)	5 (26)		1 (4)	
неблагоприятная (высокий риск)	9 (69)	3 (16)		0	
Наличие большой массы опухоли (bulky)	5 (38)	4 (21)	1	4 (17)	1
Наличие симптомов интоксикации	10 (77)	12 (63)	1	13 (56,5)	1
Уровень гемоглобина:					
норма	4 (31)	7 (37)	1	17 (78)	1
ниже нормы	9 (69)	12 (63)		5 (22)	
Уровень общего белка:					
норма	10 (77)	16 (84)	1	19 (83)	1
ниже нормы	3 (23)	3 (16)		4 (17)	
Уровень альбумина:					
норма	11 (85)	15 (79)	1	17 (78)	1
ниже нормы	2 (15)	4 (21)		5 (22)	

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент).

нопатии. Вовлечение ЛУ выше диафрагмы было у 2 пациентов; обращает на себя внимание то, что оно

сочеталось с одномоментным массивным поражением медиастинальных ЛУ.

Суммируя весь спектр локализаций поражения ЛУ, необходимо отметить, что вовлечение медиастинальных групп ЛУ выявлено у большинства больных ЛХ ($n=9$, 69%), в 5 (38%) наблюдениях поражение представляло собой массивное вовлечение ЛУ средостения (рис. 3).

Лимфаденопатия диагностирована также у большинства больных ALK-позитивной системной АККЛ ($n=22$, 96%) и у 15 (79%) пациентов в ALK-негативной группе. При сравнении с больными ЛХ частота встречаемости изолированной лимфаденопатии в группе ALK-позитивных пациентов была практически равной — 59% ($n=13$), а в группе ALK-негативных — в 2 раза меньше — 21%.

При анализе особенностей локализации поражения ЛУ в 3 группах установлено, что отличительной чертой ЛХ явилось преобладание поражения ЛУ средостения (69%) в отличие от ALK-позитивной группы (4,3%) и ALK-негативной (10,5%) АККЛ.

Экстранодальные поражения встречались у половины анализируемых пациентов ЛХ ($n=7$, 54%). Ни в одном из описанных случаев они не носили изолированный характер. При ALK-позитивной системной АККЛ частота развития экстранодальных поражений составила только 43% (из них 4% — изолированные экстранодальные поражения), что практически в 2 раза меньше по сравнению с группой ALK-негативной системной АККЛ — 79% случаев (21% — изолированные поражения).

У 5 пациентов с ЛХ поражение представляло собой вовлечение одной экстранодальной зоны в сочетании с одномоментным поражением различных групп ЛУ:

— вовлечение легочной ткани с генерализованной лимфаденопатией — 2 случая;

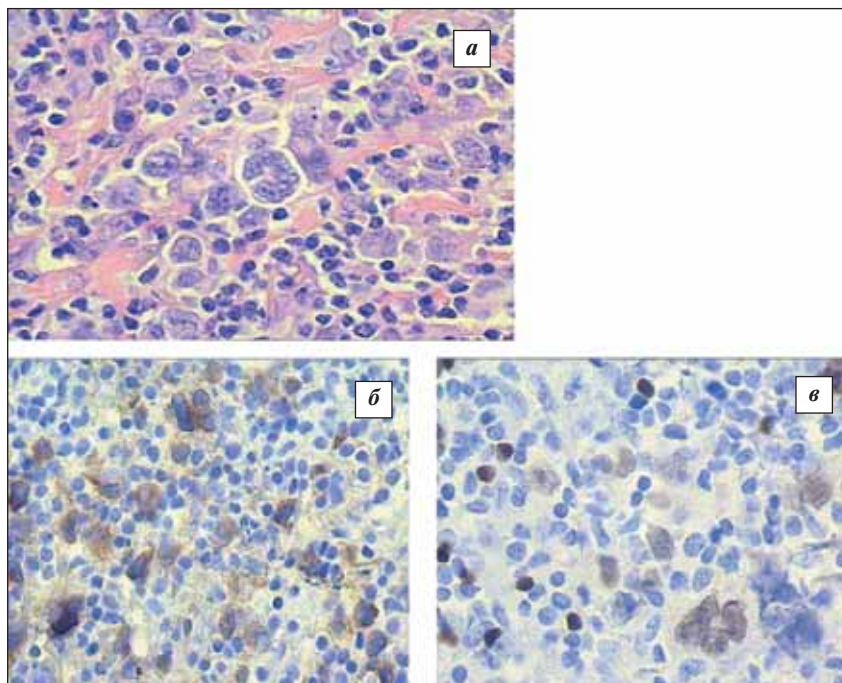


Рис. 1. ЛХ: а — нодулярный склероз (NS 2). Крупные атипичные одно- и много-ядерные клетки с полиморфными ядрами. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$; б — экспрессия опухолевыми клетками антигена CD 30, $\times 400$; в — ядра опухолевых клеток экспрессируют PAX5. Реакция менее интенсивная в ядрах опухолевых клеток по сравнению с ядрами В-лимфоцитов, $\times 400$

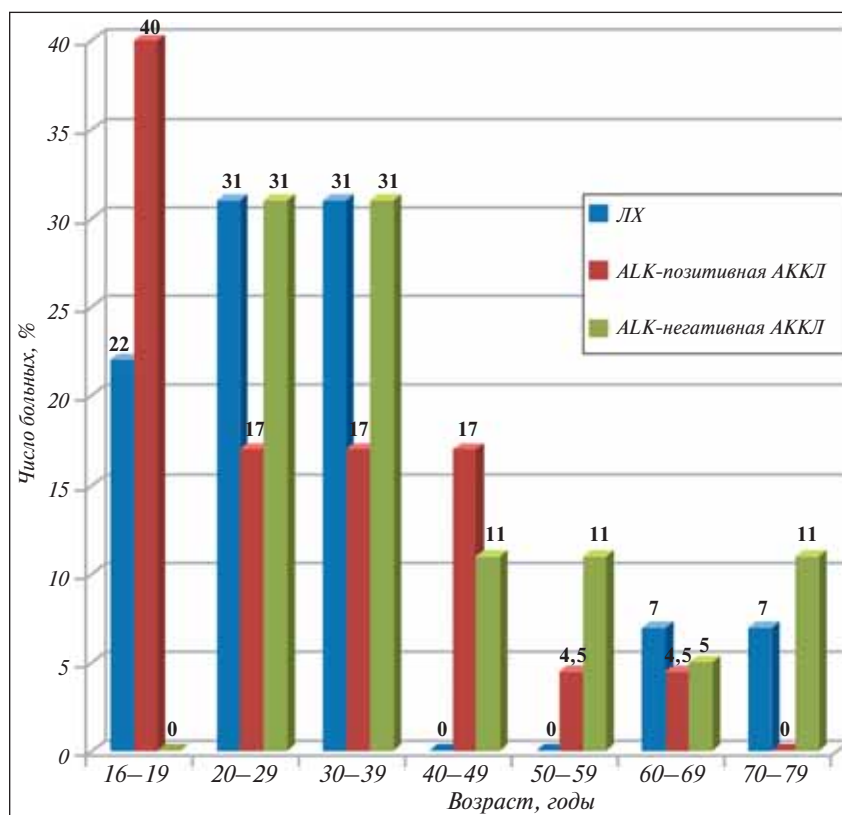


Рис. 2. Распределение больных по возрасту в зависимости от диагноза

— поражение перикарда с массивным поражением ЛУ средостения — 2 наблюдения;

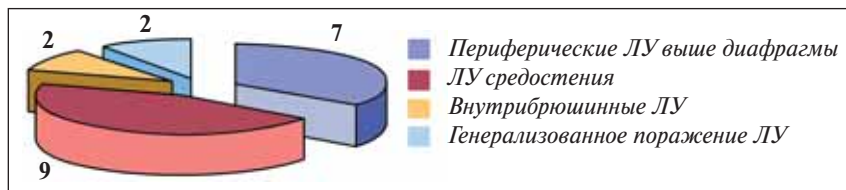


Рис. 3. Спектр первичных поражений ЛУ у больных ЛХ

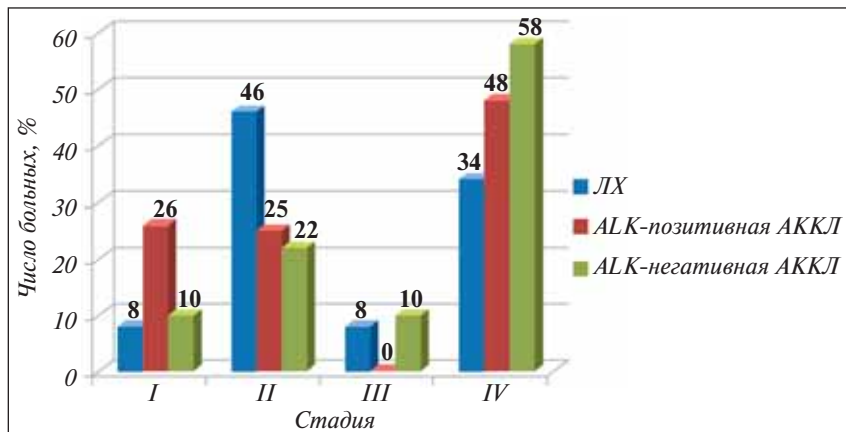


Рис. 4. Распределение пациентов по стадиям заболевания в зависимости от диагноза

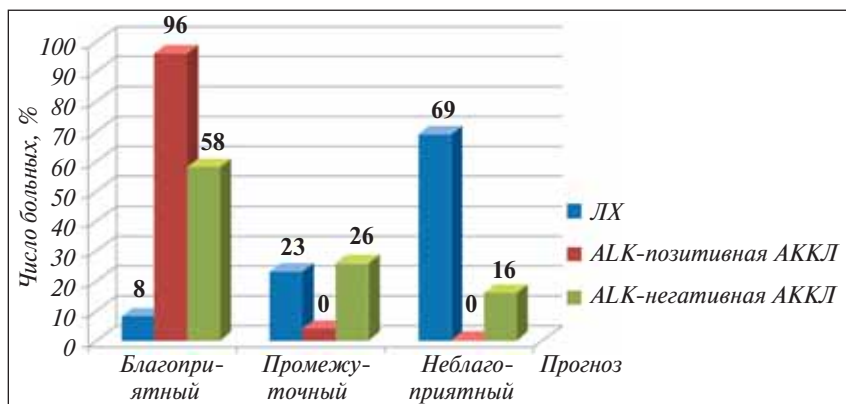


Рис. 5. Распределение больных согласно прогностическим группам

— поражение костей таза с поражением ЛУ средостения и шеи — 1 случай.

Только у 2 (15%) пациентов с ЛХ отмечено вовлечение в процесс более 1 экстранодальной зоны: в 1 случае — 4 зон (селезенка, печень, кости таза, костный мозг), во 2-м — 2 зон (селезенка и костный мозг). В группе ALK-позитивной системной АККЛ поражение более одной экстранодальной зоны наблюдалось несколько чаще — в 22% случаев ($n=5$), а у пациентов с ALK-негативной системной АККЛ — в 47% ($n=9$). Наиболее часто при ALK-позитивной лимфоме были поражены кости — 17% ($n=4$) и мягкие ткани — 17% ($n=4$). Характерной экстранодальной локализацией при ALK-негативной системной АККЛ было поражение мягких тканей — 42% ($n=8$) и легких — 21% ($n=4$). Наличие присущего АККЛ

мягкотканого компонента не диагностировано ни у одного больного ЛХ.

С помощью обычного гистологического исследования обнаружено поражение костного мозга только в 4,5% случаев ALK-позитивной, 10,5% — ALK-негативной системной АККЛ и у 15% пациентов с ЛХ.

При определении стадийности заболевания оказалось, что 7 (54%) пациентов с ЛХ имели ранние стадии заболевания: I стадия — 1 больной, II стадия — 6. Распространенные стадии были выявлены в 46% случаев ($n=6$): III стадия — у 1 пациента, IV стадия — у 5, что идентично показателям в группе ALK-позитивной системной АККЛ, где ранние стадии заболевания (I и II) отмечены у 52% больных и значительно отличаются от группы ALK-негативных АККЛ, где III и IV стадии заболевания диагностированы в 68% случаев (рис. 4).

Наличие симптомов интоксикации служило характерным признаком клинического течения болезни у пациентов с ЛХ и сопровождало ее у 77% больных ($n=10$), что было выше по сравнению с 2 анализируемыми группами (ALK-позитивные — 63%, ALK-негативные — 56,5%).

Таким образом, с учетом перечисленных факторов были определены 3 прогностические группы больных ЛХ. Интересен

тот факт, что больные с установленным диагнозом ЛХ, изначально имеющие диагноз АККЛ, преимущественно составили группу неблагоприятного прогноза. Так, только 1 (8%) пациентка была отнесена в группу благоприятного прогноза, 3 (23%) — в группу промежуточного прогноза, а 9 (69%) — составили группу неблагоприятного прогноза (рис. 5). Больные системной АККЛ в зависимости от прогноза распределились следующим образом: благоприятный прогноз ЛХ соответствовал низкому и низкому/промежуточному риску по Международному прогностическому индексу (МПИ), промежуточный прогноз — промежуточному/высокому риску, а неблагоприятный прогноз — высокому риску. В группу благоприятного прогноза были отнесены 22 (96%) ALK-позитивных и 11 (58%) ALK-нега-

тивных больных, группу неблагоприятного прогноза составили только 3 (16%) ALK-негативных пациента с системной АККЛ. Полученные нами результаты значительно расходятся с данными по распределению больных ЛХ по прогностическим группам. Таким образом, можно сделать вывод об агрессивном течении заболевания и значительно худшем прогнозе пациентов с ЛХ.

Для выявления различий особенностей клинических и лабораторных характеристик был проведен сравнительный анализ признаков (критерий Фишера) в 3 группах: больные с подтвержденным диагнозом ALK-позитивной ($n=23$) и ALK-негативной ($n=19$) АККЛ и 13 пациентов с ЛХ морфологически схожей с ALK-негативной «ходжкино-подобной» АККЛ (см. таблицу).

Заключение

Мы провели анализ клинико-морфологических характеристик 13 больных ЛХ с изначально ошибочно поставленным диагнозом АККЛ и выявили особенности, которые могут позволить своевременно диагностировать ЛХ. Морфологические исследования опухолевых клеток ЛХ легли в основу следующих выводов:

- выраженная пиронинофилия цитоплазмы при окраске по Браше, определяемая в опухолевых клетках при системной АККЛ Т-/0-фенотипа, редко наблюдается при ЛХ;

- крупные опухолевые клетки при системной АККЛ Т-/0-фенотипа имеют полиморфные ядра с мелкими ядрышками по сравнению с более округлыми клетками с крупными ядрышками при ЛХ;

- внутрисинусный характер роста, наблюдаемый почти в половине случаев при системной АККЛ Т-/0-фенотипа, при ЛХ не встречается;

- фиброз в опухолевой ткани присутствовал в единичных наблюдениях при системной АККЛ

Т-/0-фенотипа, в то время как при ЛХ грубый фиброз и склероз капсулы — частый морфологический признак.

Молекулярно-генетические и иммунологические характеристики определяют важные факторы, имеющие принципиальное значение при дифференциальной диагностике: полное (100%) отсутствие ALK-белка и В-иммунофенотип (РАХ 5+) опухолевых клеток ЛХ. Установлены клинические особенности течения заболевания у пациентов с ЛХ: большое представительство начальных стадий заболевания (46%), поражение медиастинальных ЛУ (69%), отсутствие мягкотканых компонентов, малое число случаев с вовлечением в процесс более одного экстранодального органа (15%).

При исследовании частоты встречаемости анализируемых признаков в 3 группах выявлено, что для больных ЛХ, имеющих морфологически сходные черты с «ходжкиноподобным вариантом» АККЛ, во всех описанных случаях характерно полное отсутствие экспрессии ALK-белка ($p=0,0000$); отсутствие поражений мягких тканей ($p=0,01$) и высокая частота вовлечения в процесс медиастинальных ЛУ ($p=0,000$). Следует отметить, что прогноз был достоверно хуже в группе пациентов с ЛХ, чем у ALK-позитивной категории больных АККЛ ($p=0,000$). Особое внимание обращает на себя тот факт, что группу пациентов с ошибочным инициальным диагнозом АККЛ составляют больные с агрессивно протекающим течением ЛХ. Совокупность данных морфологического исследования, проведение дополнительных иммуногистохимических реакций, а также особенности клинического течения заболевания помогли установить правильный диагноз в каждом конкретном случае.

Л и т е р а т у р а

1. Тумян Г.С. Клиническая и иммуно-морфологическая характеристика лимфомы Ходжкина. Автореф. дис. ... докт мед. наук. М., 2004. с. 15.
2. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American classification

- of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84:1361–92.
3. Kadin M.E. Anaplastic large cell lymphoma and its morphological variants. Cancer Surv 1997;30:77–86.

4. Stein H. Primary systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). In: Human Lymphoma: Clinical Implications of the REAL Classification. Ed. by D.Y. Mason and N.L. Harris). Berlin: Springer-Verlag, 1999.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАКОГЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

С.В. Грицаев, К.М. Абдулкадыров, Д.И. Шихбабаева, И.С. Мартынкевич, С.А. Тиранова
ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Санкт-Петербург

Контакты: Сергей Васильевич Грицаев RNIINT@mail.ru

Представлены результаты лечения 8 больных миелодиспластическим синдромом (МДС) и 2 пациентов с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММОЛ) Дакогеном в курсовой дозе 100 мг/м². Гематологический ответ по модифицированным критериям IWG констатирован у 70% больных, включая полную ремиссию у 2 пациентов, костно-мозговую — у 1 и стабилизацию болезни — у 4. У 1 больной с вторичным МДС и множественными хромосомными aberrациями после 2 курсов терапии получен полный цитогенетический ответ. Осложнения, послужившие причиной удлинения интервала между курсами, имели место у 3 пациентов. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения Дакогена при лечении больных МДС и ХММОЛ высокого риска.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, хронический миеломоноцитарный лейкоз, Дакоген

DACOGEN ADMINISTRATION EXPERIENCE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH MYELODISPLASTIC SYNDROME AND CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA

S.V. Gritzaev, K.M. Abdulkadirov, D.I. Shikhbabaeva, I.S. Martinkevich, S.A. Tiranova
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St-Petersburg

Dacogen treatment results of 8 MDS patients and 2 CMML patients (a course dose — 100 mg/m²) are presented. Hematological response according to modified IWG criteria (complete remission — 2 pts, bone marrow remission — 1 pts, disease stabilization — 4 pts) has been established in 70% of patients. Complete cytogenetic response has been achieved in one patient with secondary MDS and multiple chromosomal aberrations after 2 therapy courses. Complications because of which intercourse intervals elongated are registered in 3 patients. The obtained data demonstrated efficacy of Dacogen treatment for high risk MDS and CMML patients.

Key words: myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukemia, Dacogen

Единственным методом излечения больных миелодиспластическим синдромом (МДС) является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1, 2]. Однако, принимая во внимание клинко-гематологическую гетерогенность МДС [1–3], вариабельность риска трансформации в острый лейкоз [1–5], а также заболеваемость, свойственную преимущественно лицам пожилого возраста [6], следует признать, что ТГСК может быть выполнена лишь небольшому числу больных МДС. Попытки расширить показания к ТГСК путем снижения интенсивности режимов предтрансплантационной подготовки заканчиваются, к сожалению, увеличением частоты рецидивов заболевания [7, 8].

В связи с этим предпочтительными являются лекарственные средства, обладающие способностью непосредственного воздействия на биологические механизмы прогрессирования патологического клона МДС. Ожидаемый клинический эффект от применения препаратов таргетной терапии — увеличение продолжительности жизни больных при минимальном риске развития тяжелых осложнений. К ним можно отнести гипометилирующие (децитабин, 5-азациитидин) и иммуномодулирующие (леналидомид) препараты, зарегистрирован-

ные Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) для лечения больных МДС [9, 10].

Имеющиеся данные свидетельствуют о преимуществе гипометилирующих препаратов по сравнению с такими традиционными методами лечения больных МДС, как терапия поддержки, малые дозы цитарабина и интенсивная цитостатическая терапия. Назначение децитабина (Дакоген, «MGI Pharma») и 5-азациитидина (Видаза, «Pharmion») увеличивает частоту гематологических ответов, длительность общей и безлейкозной выживаемости [11–16]. Оба препарата отличаются умеренной токсичностью [12, 13, 16].

Таким образом, внедрение Дакогена и Видазы в широкую клиническую практику позволяет не только увеличить арсенал лекарственных средств, используемых для лечения МДС, но и значительно расширить возрастные границы больных с вероятностью улучшения качества и длительности их жизни.

Показано, что для достижения гипометилирующего эффекта, который сопровождается восстановлением функциональной активности генов-супрессоров опухоли, достаточно назначение низких доз препаратов [11–13, 16]. Однако применение Да-

Таблица 1. Прогностическая шкала MDAS

Критерий	Балл			
Предшествующие трансфузии донорских эритроцитов	1			
ECOG ≥2	2			
Гемоглобин <120 г/л	2			
Лейкоциты >20×10 ⁹ /л	2			
Возраст больного, годы:				
60–64	1			
≥65	2			
Бласты в КМ, %:				
5–10	1			
11–29	2			
Тромбоциты, 10 ⁹ /л:				
50–199	1			
30–49	2			
<30	3			
Повреждение 7-й хромосомы или ≥3 цитогенетических аномалий	3			
Риск	Балл	Медиана выживаемости, мес	3-летняя выживаемость, %	
низкий	0–4	54	63	
промежуточный-1	5–6	25	34	
промежуточный-2	7–8	14	13	
высокий	≥9	6	4	
Вариант	Медиана выживаемости, мес/однолетняя выживаемость			
	Риск			
	низкий	промежуточный-1	промежуточный-2	высокий
ХММoЛ	33	19	12	8
МДС без лечения	38	19	12	8
Вторичный МДС	43	19	16	6
Дакоген (3 ветви)	Не достигнута 100%, 3 года	42	19	13
Неудача после Дако- гена (однолетняя выживаемость, %)	100	54	41	18

когена в курсовой дозе 135 мг/м^2 [13] или 100 мг/м^2 [11] нередко сопровождается развитием пневмонии, фебрильной нейтропении и сепсиса. Это обусловлено усугублением цитопении, имеющейся у больных МДС на момент начала терапии [11–13]. Причиной данного эффекта может быть непосредственное воздействие препарата на клетки клона МДС.

Цель исследования

Предварительная оценка клинической эффективности Дакогена для выделения факторов, ассоциирующихся с достижением ответа или неудачей терапии. Полученные результаты предполагается использовать для последующей оптимизации терапии больных МДС Дакогеном и модификации схем лечения.

Материалы и методы

За период с января 2008 г. по февраль 2009 г. терапия Дакогеном была проведена 10 больным в возрасте от 36 до 76 лет (медиана 61 год). Из них 4 пациента ранее не получали специфического лечения, другие 6 – в течение различного промежутка времени были пролечены несколькими видами индукционной и/или сдерживающей терапии. До назначения Дакогена 6 больных регулярно получали трансфузии донорских эритроцитов.

У 8 пациентов был диагностирован МДС с количеством бластов в костном мозге (КМ) $> 5\%$, что

соответствует критериям рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ) по классификации ВОЗ [17]: РАИБ-1 у 1 больного и РАИБ-2 – у 7. De novo МДС был у 7 пациентов и вторичный – у 1 больного. По результатам изучения гистологических препаратов КМ в 1 случае установлен гипопластический вариант МДС, у 2 больных верифицирован хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММоЛ): ХММоЛ-1 и ХММоЛ-2 [17].

У пациентов с МДС по шкале прогноза IPSS [4] были зафиксированы промежуточный-2 и высокий варианты риска, каждый у 4 больных соответственно. Одновременно для всех пациентов, включенных в исследование, был определен прогноз по шкале MDAS, отличительной особенностью которой является приемлемость всех вышеперечисленных морфологических диагнозов и возможность моделирования эффективности терапии Дакогеном (табл. 1) [5, 18, 19]. Распределение по шкале MDAS было следующим: 3 больных с промежуточным-1 риском, 2 – с промежуточным-2 и 5 – с высоким риском.

Перед началом терапии определяли соматический статус по шкале ECOG: 4 больных имели I степень и 6 – II степень. По результатам анамнеза, изучения амбулаторных карт и комплексного обследования пациентов был установлен индекс ко-

Таблица 2. Клинико-гематологическая характеристика больных

Пол	Возраст, годы	Диагноз	Кариотип	IPSS	MDAS	ECOG	НСТ-IT	Предшествующая терапия
Ж	72	РАИБ-2	XX	Промежуточный-2	Высокий	2	Промежуточный	—
Ж	36	РАИБ-2	XX	Промежуточный-2	Промежуточный-1	1	Промежуточный	7 + 3, авастин + рубида
Ж	43	РАИБ-2	del(5)(q32)	Высокий	Промежуточный-1	1	Промежуточный	6-Меркаптопурин
М	68	РАИБ-2*	-5, del(6)(q23)	Высокий	Высокий	2	Высокий	Малые дозы алкерана
М	45	РАИБ-2	-7	Промежуточный-2	Промежуточный-2	1	Промежуточный	—
М	76	РАИБ-2	+6,+8,+14, add(18)(p11), +20	Высокий	Высокий	2	Высокий	—
М	67	РАИБ-2	+6,+18, del(5)(q15)del(9)(q32), add(14)(q32.3),r	Высокий	Высокий	2	Высокий	Рубида + весаноид
Ж	52	РАИБ-1**	add(1)(p32), del(5)(q15;q31), -7,-16,-17, +mar1,+mar2	Промежуточный-2	Высокий	2	Промежуточный	Гидреа, вепезид
М	64	ХММoЛ-1	XY	—	Промежуточный-1	2	Высокий	—
Ж	58	ХММoЛ-2	XX	—	Промежуточный-2	1	Промежуточный	6-Меркаптопурин, монотерапия рубидой

Примечание. * — Гипопластический вариант МДС; ** — вторичный МДС.

морбидности по критериям НСТ-IC [20]: промежуточный — у 6 и высокий — у 4 больных.

Клинико-гематологическая характеристика больных представлена в табл. 2.

Эффективность терапии оценивали по модифицированным критериям Международной рабочей группы [21]. Смерть больного в период проведения терапии или в течение 1 нед после ее завершения расценивали как токсическую.

Терапию Дакогеном начинали независимо от количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови, но при условии отсутствия активных очагов инфекции и/или воспалительных процессов. До начала терапии проводилась коррекция анемии с целью повышения концентрации гемоглобина до уровня не ниже 90 г/л и купирования геморрагического синдрома и/или кровотечения.

Дакоген по 20 мг/м² вводился внутривенно 1 раз в сутки в течение 5 дней. Раствор готовился ex tempore, и на каждое новое введение использовался новый флакон. Время инфузии составляло 1 ч. Интервал между курсами (начиная с первого дня терапии) был 28 дней [11]. Окончательная оценка эффективности Дакогена планировалась после проведения 4–6 курсов терапии.

В период первого курса терапии все больные ежедневно получали аллопуринол 300 мг, ципрофлоксацин 1 г и флуконазол 200 мг. Далее аллопури-

нол назначался при числе лейкоцитов $\geq 5,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии ответа на терапию, а ципрофлоксацин и флуконазол — при агранулоцитозе [22].

Трансфузии фильтрованных эритроцитов проводили для поддержания концентрации гемоглобина на уровне ≥ 95 г/л. Инфузии тромбоконцентрата назначали при количестве тромбоцитов $\leq 10,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или геморрагическом синдроме.

При определении бессобытийной выживаемости точкой отсчета была установлена дата введения первой дозы Дакогена. К событиям были отнесены смерть больного, прогрессирование в более неблагоприятный морфологический вариант или трансформация в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ).

Результаты

Результаты терапии и осложнения, послужившие причиной значительного удлинения интервалов, представлены в табл. 3.

Необходимо отметить, что введение Дакогена переносилось хорошо. Ни в одном случае доза не была редуцирована, а лечение — прервано.

У 7 (70%) больных в сроки от 7 до 18 дней после завершения 1 курса терапии была констатирована цитопения III–IV степени тяжести: агранулоцитоз и тромбоцитопения.

Ответ был получен у 7 (70%) пациентов: ремиссия — у 3 (30%) больных и стабилизация со снижением потребности в трансфузиях донорских эритроцитов более чем на 50% — у 4 (40%).

Таблица 3. Результаты лечения Дакогеном больных МДС и ХММол

Общее число курсов	Ответ	Число курсов до ответа	Число курсов после ответа	Осложнение	Состояние на 01.03.2009 г.
4	Полная ремиссия	1	3	Аспергиллез	Жива, 9 мес
7	Стабилизация, ГУ-Э	4	3	Флегмона	Трансформация в ОМЛ (12 мес), жива
3	Костно-мозговая ремиссия	2	1		Токсическая смерть (2,5 мес)
1	Неудача				Смерть в цитопении (0,5 мес)
2	Стабилизация, ГУ-Э	2		Фебрильная нейтропения	Жив, 4 мес
1	Неудача				Смерть в цитопении (0,7 мес)
2	Неудача				Трансформация в ОМЛ (3 мес), смерть
2	Полная ремиссия. Полный цитогенетический ответ	1 2	1		Жива, 3 мес
2	Стабилизация, ГУ-Э	2			Жив, 3 мес
4	Стабилизация, ГУ-Э	3	1		Трансформация в ОМЛ (6,5 мес), смерть

Примечание. В скобках указана продолжительность жизни больного от начала терапии Дакогеном до смерти или трансформации в ОМЛ. ГУ-Э — гематологическое улучшение, эритроцитарный ответ.

У 2 пациентов ремиссия была полной. У 1 больной отмечалось снижение количества костно-мозговых бластов <5%, которое персистировало в течение >4 нед, но при этом число тромбоцитов и концентрация гемоглобина в периферической крови были <100×10⁹/л и 100 г/л соответственно. Это соответствовало критериям костно-мозговой ремиссии [21].

Все варианты ремиссий были получены после проведения 1–2 курсов лечения.

Стабилизация заболевания (отсутствие снижения количества бластных клеток в пунктате КМ на ≥50%, но без признаков прогрессирования в течение 8 нед) была констатирована после 2–4 курсов. У 2 больных это состояние костно-мозгового кроветворения сохранялось и в последующий период времени, в течение которого им были проведены дополнительные курсы терапии. В то же время у 2 других пациентов данное состояние констатировано после проведения 2 начальных курсов лечения. С учетом того что по критериям шкалы MDAS у этих больных имелась высокая вероятность достижения ремиссии с прогнозируемой медианой выживаемости от 19 до 42 мес, планировалось оценить эффективность терапии не ранее чем после 2–4 дополнительных курсов терапии Дакогеном.

Динамика повреждений кариотипа оценена у больной вторичным МДС с множественными хромосомными абберациями, у которой после первого курса терапии Дакогеном была установлена полная гематологическая ремиссия. После второго курса в 20 проанализированных метафазах повреждений кариотипа не обнаружено — 46 XX, т.е. имел место полный цитогенетический ответ [21].

У 3 больных результаты лечения расценены как неудача. В 1 случае это была трансформация в

ОМЛ после 2 курсов терапии, 2 других пациента умерли в течение 1 мес после окончания первого курса из-за развития осложнений, обусловленных цитопенией. При этом по шкале MDAS медиана выживаемости последних больных находилась в диапазоне от 8 до 13 мес.

К моменту обработки данных (на 1 марта 2009 г.) живы 5 больных, у 2 из которых наблюдается полная ремиссия. Одна пациентка со снижением количества бластов в КМ с 18,4% до уровня <5%, исчезновением признаков дисплазии во всех ростках миелопоэза и нормализацией показателей периферической крови, наступившими после первого курса, жива в течение 9 мес. После выхода в ремиссию она получила 3 курса поддерживающей терапии Дакогеном. Планируется продолжение лечения до того момента, когда длительность ремиссии составит 1 год. После этого дальнейшая тактика терапии будет определена по результатам гематологического и молекулярно-генетического мониторинга, оценки соматического статуса и индекса коморбидности. Другая больная жива в течение 3 мес. Она получила 2 курса терапии Дакогеном, в период проведения которых не было зафиксировано осложнений III–IV степени тяжести. Несмотря на полный цитогенетический ответ, с учетом вторичной природы МДС и множественных цитогенетических поломок в дебюте заболевания планируется перевод этой больной на схемы цитостатической терапии с введением стандартных и высоких доз цитостатических препаратов. Одновременно ведется поиск гистосовместимого неродственного донора.

Двое других больных живы в течение 3 и 4 мес. Это пациенты со стабилизацией болезни, которым будет продолжена терапия Дакогеном.

Таблица 4. Сравнительная характеристика больных с различным вариантом ответа на терапию Дакогеном

Показатель	Ответ (n=7)	Без ответа (n=3)
Возраст (медиана), годы	45 (36–72)	68 (67–76)
Бласты в КМ (медиана), %	11 (8–19,8)	12 (11,2–15)
Кариотип:		
нормальный	4	0
5-я хромосома	1	1
7-я хромосома	1	0
комплексные поломки	1	2
IPSS:		
промежуточный-2	4	0
высокий	1	3
MDAS:		
промежуточный-1	3	0
промежуточный-2	2	0
высокий	2	3
ECOG:		
1	4	0
2	3	3
НСТ-IT:		
промежуточный	6	0
высокий	1	3
Предшествующая терапия:		
нет	3	1
да	4	3

Еще у 1 больной после 12 мес стабилизации, в течение которых ей проводили 7 курсов терапии Дакогеном, произошла трансформация в ОМЛ. В настоящее время пациентка получает стандартные схемы цитостатической терапии, используемые для индукции ремиссии у больных ОМЛ.

Необходимо отметить, что такой сценарий течения заболевания, когда период стабилизации завершился трансформацией в острый лейкоз, имел место у 2 больных. Тем не менее не исключено, что возможной причиной этого у больной ХММОЛ мог быть отказ от дальнейшего лечения.

Длительность интервалов между курсами составила от 28 до 126 дней. Это явилось следствием развития у 3 больных в постцитостатическом периоде инвазивного аспергиллеза (по окончании 1-го курса), флегмоны (после проведения 4-го курса) или фебрильной нейтропении (после окончания 1-го курса). После купирования данных осложнений лечение Дакогеном было продолжено.

Медиана бессобытийной выживаемости всех анализируемых больных составила около 5 мес. Однако если исключить данные пациентов с токсической смертью и летальным исходом в раннем постцитостатическом периоде, то окажется, что у 7 оставшихся больных медиана выживаемости в течение 12 мес достигнута не была.

Для интерпретации результатов лечения проведен сравнительный анализ клинко-гематологи-

ческих данных 7 пациентов, у которых получен 1 из вариантов гематологического ответа, и 3 больных с неудачным опытом терапии Дакогеном (табл. 4). Ввиду небольшого числа больных статистическая обработка не проводилась. Пациенты с неудачным опытом были старше (68 и 45 лет соответственно), и соматический статус по шкале ECOG и индексу коморбидности у них был хуже, чем у больных, ответивших на терапию. Несмотря на одинаковое число бластов в КМ (12 и 11%), биологические характеристики заболевания у больных с неудачным опытом терапии были менее благоприятными. Это касается прежде всего вариантов кариотипа и группы риска по шкалам IPSS и MDAS.

Обсуждение

Лечение больных МДС, особенно с избыточным количеством бластных клеток в КМ, представляет значительные трудности. Несмотря на то что ремиссия после проведения стан-

дартных схем цитостатической терапии может быть достигнута у 50–60% больных, продолжительность ее короткая. При этом длительная безрецидивная выживаемость возможна лишь у небольшого числа пациентов с МДС [23]. Следует признать, что предпринимаемые попытки модификации схем химиотерапии путем внедрения в них новых цитостатических препаратов оказались неудачными [24].

Наряду с этим в проспективном рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что эффективность длительного подкожного введения малых доз цитарабина сопоставима лишь с результатами терапии поддержки [25]. Более того, отличительным признаком терапии малыми дозами цитарабина является высокая частота токсических осложнений [26]. В связи с этим обнадеживающими представляются результаты клинического применения гипометилирующих препаратов [11–16, 25, 27, 28]. Опубликованные данные позволяют рекомендовать Дакоген и Видазу (последняя не зарегистрирована в РФ) в качестве препаратов 1-й линии для лечения больных МДС высокого риска [29]. Речь идет не только о достижении длительной клинко-гематологической ремиссии у пациентов пожилого возраста, возможна также более рациональная предтрансплантационная подготовка молодых больных, когда снижение частоты тяжелых токсических осложнений позволяет уменьшить ле-

тельность, обусловленную проведением ТГСК [30]. С учетом способности Дакогена оказывать модифицирующий эффект на поверхностные антигены клеток, перспективным представляется использование гипометилирующих препаратов и для лечения ранних рецидивов, возникших после аллогенной ТГСК [31]. Кроме того, Дакоген и Видаза могут оказаться эффективными и у больных МДС низкого риска при отсутствии у них ответа на препараты эритропоэтина, циклоспорин А или ревлимид и нарастании тяжести цитопении.

Несмотря на небольшое число больных, пролеченных Дакогеном, полученные результаты представляют несомненный практический интерес. Так, группа была сформирована в основном из ранее прошедших курс лечения больных с отягощенным соматическим статусом (по шкалам ECOG и НСТ-IC) и неблагоприятными по прогнозу вариантами заболевания (избыточное количество бластных клеток, высокий риск по шкалам IPSS и MDAS). В то же время гематологический ответ был получен у 7 (70%) из 10 пациентов, включая ремиссию у 3 (30%) больных. Не исключено, что продолжение введения Дакогена пациентам, у которых после 2 курсов терапии была констатирована стабилизация, может увеличить частоту ремиссий в анализируемой группе.

Одновременно возникает закономерный вопрос о целесообразности включения «стабилизации заболевания» в объединяющее понятие «гематологический ответ» при интерпретации эффективности Дакогена. По мнению авторов, ответ может быть только один: когда речь идет о варианте МДС с высоким риском прогрессирования, возможность отсрочить момент трансформации в ОМЛ на срок >2 мес должна восприниматься как несомненный успех проводимой терапии. Вместе с тем, как свидетельствуют собственные данные, в случае отсутствия снижения числа костно-мозговых бластов после 4–6 курсов терапии Дакогеном, даже при условии существенного снижения потребности больного в трансфузиях компонентов крови, тактика лечения должна быть своевременно пересмотрена [32]. Время, в течение которого благодаря лечебному действию Дакогена отсутствует прогрессия заболевания, должно быть использовано для поиска гистосовместимого или гаплоидентичного донора гемопоэтических стволовых клеток, подготовки больного к ТГСК (назначение хелаторов железа) или проведения более агрессивной цитостатической терапии. Одним из вариантов повышения эффективности может быть усиление эпигенетического воздействия путем присоединения блокаторов гистондеацетилазы (вальпроєвая кислота, вориностат) или апоптоза бластных клеток (полностью ретиноевая кислота) [33–35].

Смерть 2 (20%) больных в возрасте 68 и 76 лет во время цитопении, а также присоединение серьезных осложнений в постцитостатическом периоде у 3 пациентов являются основанием рекомендовать проведение подготовки больных до начала терапии Дакогеном и тщательного клинико-гематологического мониторинга после ее окончания. В отличие от молодых больных ОМЛ [36] биологические особенности заболевания и преимущественно пожилой возраст пациентов с МДС позволяют выделить время на коррекцию анемии, купирование геморрагического синдрома, санацию очагов инфекции и нормализацию функциональной активности сердца, печени и почек. Эти простые мероприятия по улучшению соматического статуса больного, возможно, помогут существенно уменьшить тяжесть токсических осложнений или даже избежать их развития. Введение Дакогена переносится хорошо и поэтому рекомендуется для амбулаторных условий [37]. В то же время в проведенном исследовании у 70% больных через 7–18 дней после 1-го курса терапии было зафиксировано усиление цитопении. Таким образом, после завершения лечения Дакогеном целесообразно осуществлять регулярный осмотр пациентов и изучение показателей крови.

Небольшое число наблюдений не позволяет в настоящее время выделить факторы, прогнозирующие вероятность ответа на Дакоген. Ориентиром могут служить данные Н. Kantarajian и соавт. [29] о негативном влиянии на результаты лечения предшествующей цитостатической терапии. На вопрос о значении возраста, кариотипа или соматического статуса ответ можно получить по прогностической шкале MDAS (см. табл. 1) [5, 18, 19]. Однако, несмотря на то, что потенциал данной модели был доказан на примере 957 больных, необходимо проведение дополнительных исследований, подтверждающих ее валидность. В практической деятельности, помимо всего прочего, можно ориентироваться на число курсов терапии Дакогеном. Особенности механизма действия гипометилирующих препаратов позволяют рассчитывать на возрастание частоты ответов по мере увеличения числа курсов терапии [32].

Заключение

Данные предварительного анализа результатов терапии 8 больных МДС и 2 пациентов с ХММОЛ подтверждают эффективность использования Дакогена в лечении больных с неблагоприятным прогнозом. Назначение Дакогена в качестве препарата 1-й линии, подготовка больных к терапии и клинико-гематологический мониторинг после ее завершения, проведение достаточного количества курсов и своевременная оценка эффективности терапии со сменой тактики лечения по результатам обследования — основные факторы успешного применения гипометилирующих препаратов в гематологической практике.

Л и т е р а т у р а

1. Абдулкадыров К.М. Гематология. Новейший справочник по гематологии. М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2005.
2. List A., Vardiman J., Issa J.-P., De Witte T. Myelodysplastic syndromes. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004;297–317.
3. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М. и др. Прогностический потенциал морфологических и цитогенетических показателей у больных миелодиспластическим синдромом. *Тер арх* 2005;(7):22–7.
4. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al. International scoring system for evaluation prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079–88.
5. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F. et al. Development and validation of a new prognostic model for myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered by the International Prognostic Scoring System. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 635.
6. Rollison D., Howlander N., Smith M. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45–52.
7. Deeg H. Optimization of transplant regimens for patients with myelodysplastic syndrome. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005;167–73.
8. Martino R., Iacobelli S., Brand R. et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006;108(3):836–46.
9. Garcia-Manero G. Modifying the epigenome as a therapeutic strategy in myelodysplasia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2007;405–11.
10. Giagounidis A., Fenaux P., Mufti G. et al. Practical recommendation on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008;87(5):345–52.
11. Kantarjian H., Oki Y., Issa J.-P. et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007;109(1):52–7.
12. Kantarjian H., Garcia-Manero G., O'Brien S. et al. Survival and efficacy of decitabine in myelodysplastic syndromes, analysis of the 5-day IV dosing regimen. *Blood* 2007;110(11):Abstr. 115.
13. Kantarjian H., Issa J.-P., Rosenfeld C. et al. Decitabine improves patients outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106(8):1794–803.
14. Musto P., Maurillo L., Spagnoli A. et al. 5-Azacytidine in 82 low/intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: results from the Italian patient named program. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 2680.
15. Nachtkamp K., Strupp C., Kuendgen A. et al. Clinical outcome of 40 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS) after treatment with hypomethylating agents: a matched-pairs analysis. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 2687.
16. Wijermans P., L'bbert M., Verhoef G. et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol* 2000;18(5):956–62.
17. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100(7):2292–302.
18. Garcia-Manero G., Shan J., Faderl S. et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008;22(3):538–43.
19. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F. et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer* 2008;113(6):1351–61.
20. Sorror M., Maris M., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912–9.
21. Cheson B., Greenberg P., Bennet J. et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419–25.
22. Jain N., Mattiuzzi G., Cortes J. et al. Benefit of anti-infectious prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome receiving frontline «targeted therapy». *Blood* 2007;110(11):Abstr. 2858.
23. Sanz G.F. Which myelodysplastic syndromes patients are candidates for aggressive chemotherapy? *Leuk Res* 2007;31(Suppl 1):19.
24. Estey E., Thall P., Cortes J. et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 2001;98(13):3575–83.
25. Fenaux P., Mufti G., Santini V. et al. Azacytidine treatment prolongs overall survival in higher-risk MDS patients compared with conventional care regimens: results of the AZA-001 phase III study. *Blood* 2007;110(11):Abstr. 817.
26. Zwierzina H., Suciu S., Loeffler-Ragg J. et al. Low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) vs LD-AraC plus granulocyte/macrophage colony stimulating factor vs LD-AraC plus Interleukin-3 for myelodysplastic syndrome patients with a high risk of developing acute leukemia: final results of a randomized phase III study (06903) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. *Leukemia* 2005;19(11):1929–33.
27. Kantarjian H., O'Brien S., Huang X. et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome. Comparison with historical experience. *Cancer* 2007;109(6):1133–7.
28. L'bbert M., Wijermans P., Kunzmann R. et al. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br J Haematol* 2001;114(2):349–57.
29. Kantarjian H., O'Brien S., Shan J. et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer* 2007;109(2):265–73.
30. Silva L., Lima M., Kantarjian H. et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation after hypomethylating therapy with 2'-deoxy-5-azacytidine for patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2007;110(11):Abstr. 1468.
31. Kr?ger N. Epigenetic modulation and other options to improve outcome of stem cell transplantation in MDS. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2008;60–7.
32. Estey E., Issa J.-P., Garcia-Manero G. et al. Use of post-treatment clinical data to predict response to decitabine. *Blood* 2007;110(11):Abstr. 1448.
33. Issa J.-P., Castoro R., Ravandi-Kashani F. et al. Randomized phase II study of combined epigenetic therapy: decitabine vs. decitabine and valproic acid in MDS and AML. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 228.
34. Kirschbaum M., Gojo I., Goldberg S. et al. Phase I study of vorinostat in combination with decitabine in patients with relapsed or newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 3651.
35. Voso M., Santini V., Finelli C. et al. 5-Azacytidine, valproic acid and all-trans retinoic acid in int-2/high risk myelodysplastic syndromes: results of the GIMEMA MDS0205 multicenter trial. *Blood* 2008;112(11):Abstr. 3648.
36. Sekeres M., Elson P., Kalaycio M. et al. Time from diagnosis to treatment initiation predict survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009;113(1):28–36.
37. Steensma D., Baer M., Slack J. et al. Preliminary results of a phase II study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2007;110(11):Abstr. 1450.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ПРЕПАРАТОМ БОРТЕЗОМИБ

Т.И. Поспелова¹, Н.В. Скворцова¹, И.Н. Нечунаева²

¹Государственный медицинский университет; ²Городской гематологический центр, Новосибирск

Контакты: Наталия Валерьевна Скворцова nata+sk78@mail.ru; post gem@mail.ru

Оценивали эффективность применения бортезомиба в терапии 1–2-й и последующих линий у 51 пациента с множественной миеломой (ММ), наблюдавшихся в Городском гематологическом центре Новосибирска. Медиана возраста больных составила 66 (39–87) лет, проведено от 4 до 12 курсов терапии, суммарно — 363 курса. Общая эффективность терапии 1-й линии составила 80%. У 60% пациентов достигнута полная ремиссия. При прогрессировании или рефрактерной ММ эффективность бортезомиба в монорежиме и в сочетании с глюкокортикоидами составила 75,7%. Бортезомиб был достаточно эффективен при повторном назначении у пациентов, ранее получавших его и другие компоненты комбинированного режима (общий ответ — 46,2%). Побочные эффекты бортезомиба были предсказуемыми и управляемыми, наиболее значимыми из них являются гастроинтестинальные, гематологические, астения и периферическая нейропатия. Таким образом, бортезомиб — высокоэффективный препарат, играющий важную роль в терапии ММ в качестве 1-й и последующих линий и способствующий достоверному увеличению общей выживаемости пациентов.

Ключевые слова: бортезомиб, комбинированные режимы, множественная миелома, ингибитор протеасом

RESULTS OF MULTIPLE MYELOMA TREATMENT WITH BORTEZOMIB

T.I. Pospelova¹, N.V. Skvortzova¹, I.N. Nechunaeva²

¹State Medical University, Novosibirsk; ²Hematological Center, Novosibirsk

Bortezomib efficacy in I, II and subsequent therapy lines was studied at 51 multiple myeloma (MM) patients in Novosibirsk Hematological Center. The median of age was 66 years (39–87); patients have received from 4 to 12 therapy courses, totally — 363 courses. Total efficacy of the I line therapy was 80%. Complete remission has been achieved in 60% of patients. Efficacy of Bortezomib monotherapy and in combination with glucocorticoids in case of progression and refractory MM was 75,7%. Bortezomib was effective even at repeated administration to patients had received it or other components of combined regimes earlier (total response — 46,2%). Bortezomib side effects were predicted and managed; most significant of them are gastrointestinal, hematologic, asthenia and peripheral neuropathia. Thus, bortezomib is highly effective drug, important in MM therapy as I and subsequent therapy line and result in significantly increase of overall survival.

Key words: bortezomib, combined regimes, multiple myeloma, proteasome inhibitor

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин (парапротеин) или свободные моноклональные цепи Ig. ММ занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных гематологических процессов после неходжкинских лимфом и, несмотря на современные методы терапии, остается неизлечимым заболеванием. Течение ММ отличается большим разнообразием, продолжительность жизни больных колеблется от нескольких недель до 20 лет и более [1]. Медиана выживаемости составляет 3 года при использовании стандартной химиотерапии (ХТ) и 4–5 лет — при высокодозной ХТ (ВХТ). У большинства пациентов после терапии 1-й линии развивается рецидив, и продолжительность их жизни не превышает 5 лет с момента постановки диагноза [1].

Ведущее место в терапии больных ММ в течение нескольких десятилетий принадлежало

традиционной ХТ. Однако нередко лечение оказывалось неэффективным, что было обусловлено в первую очередь развитием множественной лекарственной устойчивости, представляющей собой невосприимчивость популяции опухолевых клеток одновременно к целому ряду цитостатических препаратов, различающихся по химическому строению и механизму действия. Смена программы ХТ и использование высокодозных режимов не всегда позволяли преодолеть приобретенную резистентность [2, 3]. До появления инновационных препаратов исход для пациентов с рецидивирующими/рефрактерными формами ММ был неблагоприятным, медиана выживаемости составляла не более 1 года [1].

Благодаря значительным успехам в фундаментальных исследованиях, посвященных биологии ММ, в последнее десятилетие появились новые эффективные лекарственные препараты, действующие целенаправленно на механизмы, регулирующие рост миеломных клеток, их апоптотическую гибель, состояние микроокружения костного мозга, что открыло новые возможности в ле-

чении данного заболевания [4–6]. Включение в схемы терапии ММ новых лекарственных препаратов, а также использование высокодозных режимов лечения (ВХТ) с последующим применением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволило не только повысить общую выживаемость (ОВ) больных ММ, но и обеспечить достижение продолжительного полного ответа [7].

В последние годы в клиническую практику вошли 2 класса новых лекарственных препаратов: иммуномодулирующие агенты (талидомид и его аналоги), а также ингибитор внутриклеточных протеасом — бортезомиб, который с успехом используется не только в терапии 1-й линии, но и в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм ММ как в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном и другими цитостатическими препаратами (мелфалан, циклофосфамид, пегелированный липосомальный доксорубин).

Проведенные крупные многоцентровые исследования II (SUMMIT) и III (APEX) фазы подтвердили высокую клиническую эффективность бортезомиба при лечении больных рефрактерными/рецидивирующими формами ММ (общий ответ 35 и 43% соответственно) [8, 9]. Еще более эффективным оказалось применение бортезомиба в комбинированной терапии, в частности в сочетании с дексаметазоном (общий клинический ответ в этом случае составил >80%) [9]. Представляются перспективными появившиеся недавно результаты клинических исследований, посвященных эффективности сочетания бортезомиба с алкилирующими агентами. М.Н. Kropff и соавт. [10] доказали эффективность сочетания бортезомиба с дексаметазоном и циклофосфамидом в низкой дозе, применяемой перорально (общий ответ 82%, полный — CR — 16% больных). В исследовании R. Papat и соавт. [11] бортезомиб применяли в комбинации с внутривенным (в/в) введением малых доз мелфалана и дексаметазона (общая эффективность 78%). В целом исследования комбинаций бортезомиба с другими противоопухолевыми агентами продемонстрировали более высокую частоту ответов, чем при монотерапии, подтвердив роль бортезомиба как основного препарата в комбинированной терапии рецидивирующей/рефрактерной ММ.

ММ является заболеванием пожилых людей, для которых высокодозная терапия с последующей аутологичной ТГСК в большинстве случаев неприемлема. В связи с этим особое внимание привлекает комбинация бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (VMP) в качестве терапии 1-й линии у пожилых пациентов, не являющихся кандидатами на ТГСК. Основанием для введения в клиническую практику лечения по схеме VMP являются резуль-

таты крупного рандомизированного исследования VISTA. Значительное преимущество лечения по схеме VMP по сравнению с терапией МР выявлено по всем показателям эффективности, включая выживаемость, свободную от прогрессирования, ОВ, время до начала следующей ХТ, частоту полных ремиссий. Общая эффективность лечения по программе VMP составила 70%, полные ремиссии получены в 30% случаев. Медиана времени до прогрессирования при лечении по протоколу VMP составила 24 мес, а в группе пациентов, получавших МР — 16,6 мес [12]. На основании полученных результатов международных исследований с мая 2008 г. бортезомиб в составе комбинированной терапии одобрен в России к применению у пациентов с ММ в качестве терапии 1-й линий.

Материалы и методы

В Городском гематологическом центре Новосибирска в период с февраля 2006 г. по октябрь 2008 г. бортезомиб получил 51 пациент с ММ (21 мужчина и 30 женщин) в возрасте от 39 до 87 (медиана — 66) лет. У большинства больных была диагностирована IIIA стадия процесса, среди иммунологических вариантов заболевания преобладала миелома G (80%), миелома A выявлена у 20% пациентов. Каждому больному проведено от 4 до 12 курсов терапии, суммарно — 363 курса.

Десять (19,6%) больных ММ в возрасте старше 65 лет, которые не являлись кандидатами для проведения ВХТ с последующей ТГСК, получали программу VMP в качестве терапии 1-й линии (1-я группа): 1–4-й циклы включали бортезомиб (Велкейд) в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й дни и мелфалан — 9 мг/м² с преднизолоном — 60 мг/м² *per os* в 1–4-й дни цикла; 5–9-й циклы — бортезомиб — 1,3 мг/м² в 1, 8, 22, 29-й дни и МР в стандартных дозах в 1–4-й дни.

Для лечения рецидивов и рефрактерной ММ, в качестве терапии 2-й линии бортезомиб назначался 41 (80,4%) больному (2-я группа), которые до лечения бортезомибом получили в среднем 8 курсов ХТ (МР, VMP, М-2, VMCP–VBAP) и были резистентны к последней программе терапии. У 21 пациента препарат вводили в монорежиме в дозе 1,3 мг/м² в/в струйно в стандартные дни введения (1, 4, 8, 11-й) с последующим 10-дневным перерывом (в 12–21-й дни), а 20 больным была назначена комбинация VD: Велкейд в дозе 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11-й дни + дексаметазон — по 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла. На момент оценки полученных результатов пациенты получили от 4 до 10 циклов терапии.

Эффект терапии оценивали после 3 или 5 и 8 циклов терапии бортезомибом с использованием критериев Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT) [13].

По методу Каплана – Майера рассчитывали ОВ, определяемую как промежуток времени от даты включения в протокол больных до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента. Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью логрангового критерия, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Токсичность бортезомиба оценивали согласно критериям ВОЗ.

Результаты

При анализе результатов использования бортезомиба в качестве 1-й линии терапии (протокол VMP) общий клинический ответ достигнут у большинства пациентов – у 8 из 10 (80%). При этом CR и почти полный ответ (nCR) отмечены у 6 человек, частичный ответ (PR) – у 2, у 2 (20%) больных наблюдалась стабилизация болезни (SD), что указывает на высокую эффективность применения данной комбинации в качестве индукционной терапии. Медиана времени до достижения CR составила 72 дня (табл. 1).

При использовании бортезомиба (Велкейда) в качестве терапии 2-й линии (Велкейд в монорежиме и Велкейд+дексаметазон) CR и nCR получены у 9 (21,9%) пациентов, PR – у 19 (46,3%), минимальный ответ (MR) – у 3 (7,3%). Таким образом, общая частота клинического ответа составила 75,7% (CR+nCR +PR+MR). У 10 (24,3%) пациентов эффекта от лечения не достигнуто (SD+прогрессирование – PD). Медиана времени до достижения общего ответа составила 88 дней (табл. 1).

Число циклов терапии до получения CR варьировало от 5 до 9, PR – от 3 до 8. Медиана длительности сохранения ответа составила 12 мес. За время наблюдения (от 3 до 32 мес) у 18 пациентов наступило прогрессирование заболевания, что указывает на необходимость решения вопроса о целесообразности проведения поддерживающей терапии бортезомибом.

Полученные результаты не противоречат данным литературы. Так, по результатам международного многоцентрового исследования, в которое бы-

ло включено более 600 больных с рецидивами и рефрактерной ММ, общая эффективность лечения бортезомибом составила 71% [14].

Широкое использование бортезомиба в качестве терапии 1-й и 2-й линии не должно служить препятствием для его повторного использования у пациентов с рецидивами, развившимися после предшествовавшей терапии Велкейдом. Доклинические исследования Т. Hideshima и соавт., N. Mitsiades и соавт. показали, что бортезомиб отдельно или в комбинации с другими препаратами может предотвратить резистентность к ХТ и сделать пациентов с ММ чувствительными к другим противоопухолевым препаратам [14–16]. Опыт, полученный при исследовании больных с рецидивами, продемонстрировал, что проведение повторной терапии бортезомибом оправдано и что комбинации на его основе продолжают показывать клиническую эффективность у пациентов, ранее получавших бортезомиб и другие компоненты комбинированного режима [17–19].

В нашем исследовании повторная терапия бортезомибом проведена 13 пациентам с рецидивом или прогрессированием ММ, развившимся после предшествовавшего ответа на бортезомиб. Ранее больные получили ≥ 4 курсов бортезомиба в монорежиме и имели > 60 дней перерыва после окончания последнего цикла терапии.

Бортезомиб назначался в дозе 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом в комбинации с дексаметазоном – по 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла. Проведено от 5 до 8 циклов терапии, в среднем – 6.

Общий ответ на терапию получен у 6 (46,2%) пациентов, из них у 1 больного достигнут nCR, у 2 – PR, у 3 – MR. Продолжительность ответа на день подсчета результатов варьировала от 3 до 6,5 мес. Медиана времени до достижения общего ответа составила 92 дня (табл. 1).

Эти результаты свидетельствуют о том, что бортезомиб может оставаться важным компонен-

Таблица 1. Эффективность терапии бортезомибом у пациентов с ММ

Вид ответа	1-я линия бортезомиб + МР (n=10)		Терапия 2-я линия бортезомиб (моно)/или + дексаметазон (n=41)		повторное лечение бортезомибом (n=13)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CR + nCR	5+1(nCR)	60	9	21,9	1 (nCR)	7,7
PR	2	20	19	46,3	2	15,4
MR	0		3	7,3	3	23,1
nCR+PR+MR	8	80	31	75,7	6	46,2
SD+PD	2	20	10	24,3	7	53,8
Медиана до достижения ответа, дни	72		88		92	

Таблица 2. Частота развития основных побочных эффектов на фоне терапии бортезомибом

Нежелательное явление	1-я группа бортезомиб + МР		2-я группа бортезомиб (моно)/ или + Дексаметазон	
	степень I–II (n=10)	степень III–IV (n=10)	степень I–II (n=41)	степень III–IV (n=41)
Запор	70	—	35	—
Отсутствие аппетита и снижение массы тела	50	—	40	—
Астения	50	10	45	2,4
Тошнота	40	—	20	—
Диарея	40	—	35	—
Периферическая нейропатия	30	10	50,4	5 (2,3)
Инфекции	40	—	32	2,4
Рвота	30	—	20	—
Анемия	20	10	17	—
Тромбоцитопения	20	30	24,4	7,3
Нейтропения	30	—	17	—
Лихорадка	20	—	25	—
Кожные изменения (зуд, сыпь)	10	—	12	—

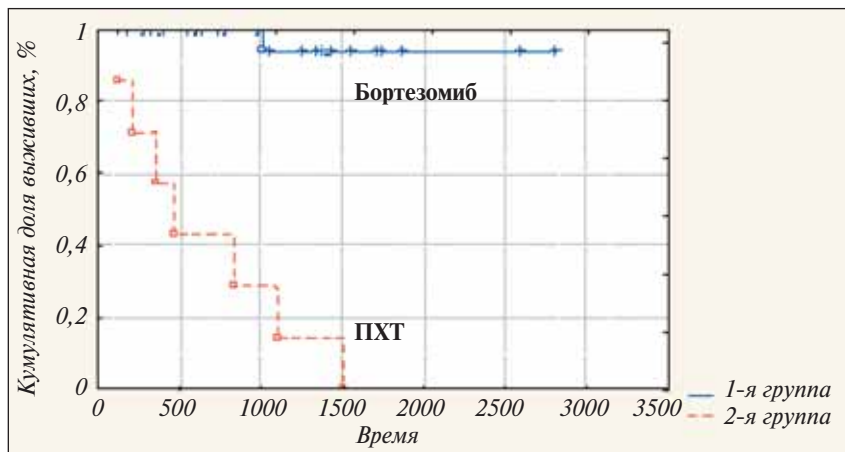
том терапии при повторном назначении у пациентов с прогрессированием заболевания.

Применение бортезомиба в нашем исследовании сопровождалось развитием предсказуемых и устранимых побочных эффектов. Из проявлений негематологической токсичности наиболее часто отмечалась периферическая нейропатия — у 40% пациентов 1-й группы и 57,7% — 2-й группы (табл. 2). Появление признаков периферической нейропатии наблюдалось преимущественно после проведения 3–5 циклов терапии. Чаще диагностировалась нейропатия I–II степени (у 30 и 50,4% больных соответственно), частота нейропатии III степени составила 10 и 5%. Нейропатия IV степени, требовавшая отмены введения препарата, имела место только у 1 пациента 2-й группы и составила 2,3%. В случае развития нейропатии I–II степени осуществлялась редукция дозы препарата (с 1,3 до 1,0 или 0,75 мг/м²). При возникновении нейропатии III степени терапию бортезомибом временно прекращали и в последующем редуцировали дозу вводимого препарата либо увеличивали интервал между его введениями. Развитие большого числа нейротоксических осложнений связано со свойством бортезомиба вызывать дегенеративные изменения в нервной системе, доказанные в эксперименте. В свою очередь, достаточно серьезной предпосылкой для высокой чувствительности периферических нервов при ММ к нейротоксическим свойствам бортезомиба служат проявления самого заболевания, характеризующиеся компрессией нервных ко-

решков спинного мозга опухолевым инфильтратом, опухолевой инфильтрацией периферических нервов и внутриспинальным опухолевым ростом с поражением нитей «конского хвоста», что вызывает демиелинизацию нервов [20, 21].

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев периферическая нейропатия была обратима в течение 3–4 мес после назначения пациентам комплекса витаминов группы В (Нейромультивит, Мильгамма), тиоктовой кислоты (Тиогамма, Тиоктацид), ноотропных препаратов (луцетам), антиконвульсантов при нейропатических болях (тебантин, прегабалин).

Среди неблагоприятных побочных явлений, возникающих с частотой >30%, также наблюдалась астения, в виде немотивированной слабости и повышенной утомляемости, у 60% пациентов в группе VMP и у 47,4% — в группе, где бортезомиб применялся в качестве терапии 2-й линии. Несмотря на развитие астении, большинству пациентов терапия могла быть продолжена. Гастроинтестинальная токсичность (отсутствие аппетита и снижение массы тела) отмечена у 50 и 40% пациентов, тошнота и диарея у — 20 и 40%, рвота — у 30 и 20%, запоры были у 70 и 35% больных соответственно. Данные желудочно-кишечные осложнения были, как правило, от слабых до умеренных и поддавались лечению обычными методами. Только 1 пациентке из-за развития желудочно-кишечных проявлений пришлось прекратить терапию бортезомибом (табл. 2).



ОВ больных ММ в зависимости от проводимой терапии ($p < 0,0001$)

Среди инфекционных осложнений преобладали конъюнктивиты, реактивация *herpes zoster*, инфекции верхних дыхательных путей — у 40% пациентов группы VMР и у 34,4% — 2-й группы (табл. 2). В дальнейшем частоту возникновений *herpes zoster* удалось снизить благодаря профилактическому назначению ацикловира в терапевтической дозе в течение всего цикла введения бортезомиба.

Необходимо отметить, что тяжесть негематологических побочных эффектов в основном соответствовала I–II степени токсичности и не требовала отмены или снижения дозы вводимого препарата. Из других неблагоприятных побочных эффектов следует выделить лихорадку у 20% пациентов 1-й и 25% — 2-й группы. Лихорадочная реакция (повышение температуры тела до 38–39°C) на введение бортезомиба чаще всего была преходящей, развивалась в течение I и II циклов терапии, легко купировалась приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и не являлась основанием для прекращения терапии (табл. 2).

Достаточно редко (с частотой 10 и 12% соответственно) регистрировались изменения со стороны кожи в виде развития эритематозных и уртикарных элементов на коже туловища и лица. Эти симптомы также легко купировались приемом десенсибилизирующих препаратов и не являлись причиной изменения режима терапии (табл. 2).

Применение бортезомиба в некоторых случаях сопровождалось развитием преходящей обратимой миелосупрессии. Наиболее часто гематологическая токсичность проявлялась снижением уровня тромбоцитов (II–III степени токсичности) и наблюдалась у 50% пациентов, получавших VMР, по сравнению с 31,7% во 2-й группе. Механизм развития тромбоцитопении при использовании бортезомиба до конца не ясен. В нашем исследовании тромбоцитопения у большинства пациентов была преходящей, возникала к концу цикла лечения и купировалась в межкурсовой период, не требуя трансфузионной поддержки.

Развитие анемии и нейтропении наблюдалось значительно реже и в основном у предлеченных пациентов, получивших как минимум 3–4 курса предшествовавшей ХТ на фоне проведения 4–6 циклов бортезомиба и не ответивших на него. Анемия (II–III степень) была выявлена у 30% больных в группе VMР и у 17% — 2-й группы I–II степени, нейтропения (I–II степень) — у 30 и 17% пациентов соответственно (табл. 2). У больных, достигших полной или частичной ремиссии, уровень гемоглобина, напротив, повышался, что со-

проводилось параллельным снижением потребности в гемотрансфузиях.

Для сравнения эффективности терапии бортезомибом и стандартных курсов ХТ проведена оценка ОВ больных ММ с использованием метода Каплана — Майера.

Ретроспективно проанализировано 100 амбулаторных карт пациентов с ММ, наблюдавшихся в Городском гематологическом центре Новосибирска в период с 2003 по 2008 г. В зависимости от получаемой терапии больные ММ были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n=48$) получали стандартные курсы ХТ (МР, VMР, М-2, VMСР–VВАР), в то время как у больных 2-й группы ($n=51$) в терапии использовался ингибитор внутриклеточных протеасом — бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² в/в струйно в стандартные (1, 4, 8, 11-й) дни введения как в монорежиме, так и в составе комбинированной терапии с дексаметазоном или курсом МР. В результате исследования расчетная медиана ОВ в группе пациентов, получавших стандартную полихимиотерапию (ПХТ), составила 2,1 года, 3-летняя ОВ — 15%. В группе больных, которым проводилась таргетная терапия, включавшая бортезомиб, расчетная медиана выживаемости не достигнута, а ОВ составила 8,7 года у 90% пациентов (см. рисунок).

Выводы

1. Применение бортезомиба на этапе индукции ремиссии в качестве терапии 1-й линии у больных ММ способствует повышению частоты достижения полного и хорошего частичного ответа (общий ответ CR+nCR+PR = 80%), что, возможно, позволит улучшить показатели долгосрочной выживаемости больных.

2. Использование бортезомиба в монорежиме или в сочетании с глюкокортикоидами при прогрессировании или рефрактерной ММ является эффективным методом лечения. Общая эффективность (nCR+PR+MR) составляет 75,7%.

3. Повторное назначение бортезомиба пациентам с прогрессированием заболевания, ранее получавшим бортезомиб и другие компоненты комбинированного режима, позволяет достичь общего ответа в 46,2% случаев.

4. Токсические реакции, возникающие на введение препарата, являются предсказуемыми и управляемыми.

Заключение

Анализ полученных данных указывает на то, что бортезомиб, обладая управляемым и предсказуемым токсическим профилем, является высокоэффективным лечебным препаратом, играющим важную роль в терапии ММ в качестве 1-й и последующих линий, что приводит к достоверному увеличению ОВ пациентов.

Л и т е р а т у р а

1. Richardson P., Mitsiades C., Schlossman R. et al. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Hematology, American Society of Hematology, Education Program Book*, 2007. p. 317—23.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007.
3. Sonneveld P. Multidrug resistance in haematological malignancies. *J Intern Med* 2000;247:521—34.
4. Montagu C., Rovira A., Mellado B. et al. Preclinical and clinical development of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer treatment. *Drugs Today* 2005;41:299—315.
5. Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.W. Nf-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002;2:301—10.
6. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Richardson P.G. et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003;101:2377—80.
7. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516—20.
8. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609—17.
9. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib or high-dose dexametasonе for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487—98.
10. Kropff M.H., Bisping G., Wenning D. et al. Bortezomib in combination with dexametasonе for relapsed multiple myeloma. *Leuk Res* 2005;29:587—90.
11. Popat R., Oakervee H., Williams C. et al. Bortezomib, low-dose intravenous melphalan and dexametasonе for patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93:Abstr 918.
12. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(9):906—17.
13. Blade J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998;102:1115—23.
14. Ma M.H., Yang H.H., Parker K. et al. The proteasome inhibitor pS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2003;9:1136—44.
15. Hideshima T., Richardson P., Chauhan D. et al. The proteasome inhibitor pS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001;61:3071—6.
16. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Richardson P.G. et al. The proteasome inhibitor pS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: Therapeutic applications. *Blood* 2003;101:2377—80.
17. Orlowski R.Z., Voorhees P.M., Garcia R.A. et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 2005;105:3058—65.
18. Berenson J.R., Yang H.H., Sadler K. et al. Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006;24:937—44.
19. Leoni F., Casini C., Breschi C. et al. Low dose bortezomib, dexamethasone, thalidomide plus liposomal doxorubicin in relapsed and refractory myeloma. *Haematologica* 2006;91:281.
20. Richardson P.G., Briemberg H., Jagannath S. et al. Characterization and reversibility of peripheral neuropathy in patients with advanced multiple myeloma treated with bortezomib. *Summit and Crest study group. Hematol J* 2004;5:129.
21. Mateos M.V., Hernandez J.M., Hernandez M.T. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008;93(4):560—5.

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В СОСТОЯНИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ

И.В. Ткаченко¹, Б.В. Тесленко², А.Г. Румянцев¹

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

²ФГУ Санаторий «Русское поле» для детей с родителями, Московская область

Контакты: Ирина Владимировна Ткаченко tkachenko 69@inbox.ru

На основе анализа состояния здоровья детей, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и находящихся в периоде долгосрочной ремиссии, в условиях реабилитационного отделения санаторного типа им проведен курс восстановительного лечения. Санаторно-курортный этап лечения способствовал восстановлению нарушенных функций различных органов и систем у данной когорты детей. Показатели качества жизни обследуемых после комплексной реабилитации были статистически достоверно выше, чем до нахождения в санатории.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения углубленного обследования детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии (≥ 5 лет) для получения данных о спектре проблем, связанных с нарушениями физического, психологического и социального характера и разработки реабилитационных программ с целью улучшения состояния здоровья детей в будущем.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, комплексная реабилитация, качество жизни

COMPLEX REHABILITATION OF CHILDREN WITH LONG-TERM ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA REMISSION

I.V. Tkachenko¹, B.V. Teslenko², A.G. Rumyantsev¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Sanatorium «Russkoe Pole» for children with parents, Moscow Region

On the basis of health state analysis of children with long-term acute lymphoblastic leukemia (ALL) remission, rehabilitation courses in children with the indicated pathology are followed in rehabilitation department of sanatorium. The sanatorium-resort stage of treatment promoted restoration of various organ and system failure at these children. Quality of life of children in study group were statistically significant higher than before sanatorium treatment as a result of complex rehabilitation.

Results suggest that detailed examination of children with long-term ALL remission (5 years and more) is necessary for data obtaining about problems with physical, psychological and social failure and development of rehabilitation programs aimed to improvement of children health state in the future.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, complex rehabilitation, quality of life

Введение

В структуре педиатрической онкологической патологии доля острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) составляет до 75% гемобластозов и до 25% всех злокачественных новообразований (ЗН). Заболеваемость острым лейкозом (ОЛ) у детей до 15 лет составляет $4,1 \pm 0,4$ случая на 100 000 детского населения с преобладанием в структуре заболеваемости лиц мужского пола (соотношение 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного вариантов ОЛЛ) [1, 2]. Успешная реализация современных технологий лечения ОЛЛ позволила значительно улучшить общую и безрецидивную выживаемость данной группы детей [3–5]. Успехи антинеопластической терапии ОЛЛ связаны с внедрением в практику комбинированной химиолучевой терапии [1, 6]. По данным многих исследователей, безрецидивная выживаемость >5 лет у детей, больных ОЛЛ, составила $>80\%$ [7]. Принципиальная возможность излечения подавляющего большинства пациентов и их возвращение к полноценной жизни стали, безусловно, главным результатом серии клинических исследований, выполненных на протяжении четырех десятилетий в США и Европе [2].

В связи с увеличением числа излеченных больных в последние годы регистрируется больше случаев развития поздних осложнений лечения, обозначаемых в онкологической практике, как поздние эффекты противоопухолевой терапии. В многочисленных работах подчеркивается, что наиболее частыми осложнениями, требующими коррекции, являются заболевания печени, нарушения со стороны системы кровообращения, центральной нервной системы (ЦНС) и органов дыхания и слуха. С одинаковой частотой встречаются патология опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и эндокринной системы [3, 5, 8–10].

Таким образом, в ближайшей перспективе дети, излеченные от онкологического заболевания, сформируют значительный контингент населения, что поставит перед обществом качественно новые медико-социальные и психологические задачи [4, 11–13]. Основной целью комплексной реабилитации детей, перенесших ОЛЛ, является компенсация функций организма, нарушенных как вследствие развития самого заболевания, так и в результате проведенного лечения [14, 15].

Все медицинские, психологические и социальные проблемы детей, перенесших онкогематологическое заболевание, сфокусированы в понятии «качество жизни», которое по значимости сопоставимо с оценкой выживаемости [10, 11, 15, 16].

К сожалению, в настоящее время методологические подходы к изучению всего комплекса проблем и содержание программ реабилитации детей с ОЛЛ в ремиссии отличаются некоторой фрагментарностью проводимых исследований [16–18]. В связи с этим целью данной работы является оценка состояния здоровья детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии, и определение качества их жизни.

Материалы и методы

Проведены ретроспективный ($n=517$) и проспективный ($n=500$) анализ состояния здоровья 1017 детей, переболевших ОЛЛ и находящихся в периоде длительной ремиссии, из них 556 мальчиков и 461 девочка, в возрасте от 7,8 до 19,6 (медиана возраста 13,4) года. Продолжительность ремиссии ОЛЛ составила ≥ 5 лет (медиана 5,1 года). Детям проводили противоопухолевое лечение по протоколам программы ALL-BFM-90. Краниальное/краниоспинальное облучение получили 449 детей исследуемой группы в суммарной очаговой дозе (СОД) до 24 Гр, преимущественно из группы ОЛЛ среднего и высокого риска.

Анализ структуры соматической патологии по основным органам и системам проведен на ос-

новании изучения медицинской документации (медицинская карта амбулаторного больного – форма 025/у-87, медицинская карта – форма 003/у, выписка из медицинской карты стационарного больного 027/-1/у, анкета для детей со ЗН в анамнезе, разработанная в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии – ФНКЦ ДГОИ для санаторно-курортного лечения), клинического осмотра и лабораторно-инструментальных методов диагностики.

План стандартного обследования детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии, на санаторно-курортном этапе включал осмотр педиатра, гематолога, кардиолога, психоневролога, эндокринолога, окулиста, оториноларинголога, стоматолога, врача кабинета лечебной физкультуры (ЛФК), антропометрические и физиометрические исследования, электрокардиографию (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и щитовидной железы, клинические анализы крови и мочи. В соответствии со структурой выявленных отклонений в состоянии здоровья детей проводились дополнительные обследования.

Группировка выявленной соматической патологии осуществлялась в соответствии с МКБ-10 (табл.1).

Сравнительный анализ полученных данных был проведен на основании сведений, предоставленных Бюро медицинской статистики Департа-

Таблица 1. Структура заболеваний по классам МКБ-10

№	Класс	Код	Название класса
1	01	(A, B)	Инфекционные заболевания
2	02	(C, D)	Новообразования
3	03	(D)	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм
4	04	(E)	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ
5	05	(F)	Психические расстройства и расстройства поведения
6	06	(G)	Болезни нервной системы
7	07	(H00-59)	Болезни глаза и его придаточного аппарата
8	08	(H60-95)	Болезни уха и сосцевидного отростка
9	09	(I)	Болезни системы кровообращения
10	10	(J)	Болезни органов дыхания
11	11	(K)	Болезни ЖКТ
12	12	(L)	Болезни кожи и подкожной клетчатки
13	13	(M)	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани
14	14	(N)	Болезни мочеполовой системы
15	18	(R)	Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках

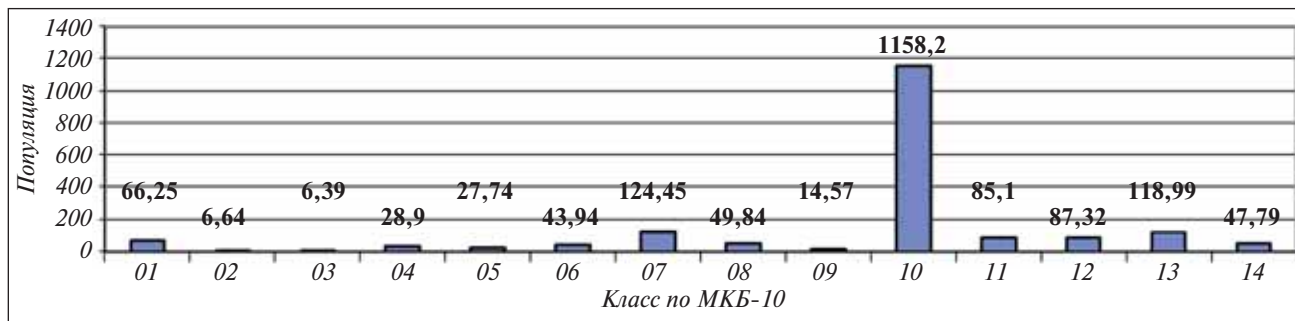


Рис. 1. Распространенность соматической патологии в популяции среди детей в возрасте 0–14 лет (показатель на 1000 детей)

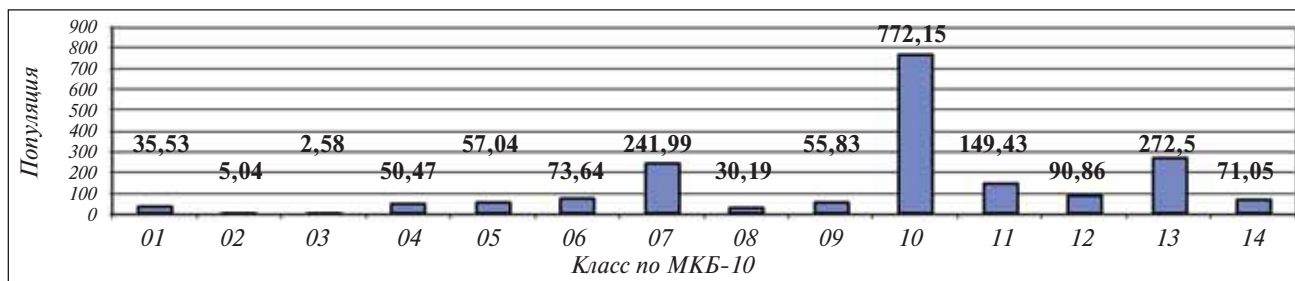


Рис. 2. Распространенность соматической патологии в популяции среди подростков в возрасте 15–17 лет (показатель на 1000 подростков)

мента здравоохранения Москвы. С учетом полученных данных популяционного контроля состояния здоровья детей и подростков Москвы для 2 возрастных групп (1-я группа – до 14, 2-я группа – 15 лет и старше) для проведения сравнительного анализа по результатам исследования дети соответственно были разделены на аналогичные возрастные группы. На рис. 1 представлены популяционные показатели здоровья у детей в возрасте до 14 лет. В структуре соматической патологии в группе сравнения на 1-м месте находятся болезни органов дыхания, на 2-м – болезни глаз, на 3-м – болезни костно-мышечной системы [19].

На рис.2 представлены популяционные данные для подростков в возрасте 15–17 лет. Структура соматической патологии у подростков сопоставима со структурой соматических заболеваний детей в возрасте до 14 лет: на 1-м месте находятся болезни органов дыхания, на 2-м – болезни костно-мышечной системы, а на 3-м – болезни глаз.

Для оценки сочетания соматической патологии в группе обследованных больных ОЛЛ в ремиссии нами введен **коэффициент сочетанной патологии**, который показал, сколько единиц соматической патологии приходится на каждого пациента в среднем. Данный коэффициент рассчитывался по формуле:

**Σ всех случаев соматической патологии
в конкретной диагностической группе,**

$$K = \frac{\text{Σ всех случаев соматической патологии в конкретной диагностической группе}}{N}$$

где N – число пациентов в этой диагностической группе.

Методы проведения реабилитационных мероприятий

Основной комплекс реабилитационных мероприятий, проводимых у детей с ОЛЛ в состоянии долгосрочной ремиссии, включал следующее:

- I блок – медикаментозное лечение (симптоматическая терапия);
- II блок – физиотерапевтические мероприятия (ингаляции, кислородотерапия, душ Шарко, хвойно-жемчужные, йодобромные, пихтово-жемчужные, пресные ванны, душ циркулярный, веерный и циркулярный душ со строгой регламентацией температурного режима, продолжительности и кратности процедур в зависимости от возраста детей и подростков обследуемой группы, спелеопалата, массаж классический, ЛФК, ходьба на лыжах, дозированная ходьба, велопрогулки, плавание, занятия на тренажерах, детензор-терапия, спортивные игры);
- III блок – психотерапевтические мероприятия (рациональная психотерапия, арттерапия).

Исследование показателей качества жизни

С целью оценки эффективности проведенной реабилитации на санаторно-курортном этапе проведен анализ показателей качества жизни обследуемой когорты детей на основании репрезентативной выборки из общей совокупности. При анализе качества жизни использованы данные его оценки 116 детьми, перенесшими ОЛЛ и находящимися в состоянии длительной ремиссии, в возрасте от 8 до 12 (медиана 10) лет со средней длительностью ремиссии $5,5 \pm 0,9$ (медиана 5,2) года, и их родителями. Соотношение детей по полу составило 1,4:1 (мальчиков – 67, девочек – 49). Иссле-

дование проведено с помощью адаптированного варианта общего опросника «Pediatric quality of life questionnaire – PedsQL» (автор – проф. J. Varni, США, 1999; перевод опросника на русский язык осуществлен сотрудниками Межнационального центра исследования качества жизни Санкт-Петербурга в со-

Таблица 2. Распределение детей с ОЛЛ, находящихся в состоянии длительной ремиссии, по группам риска согласно протоколу ALL-BFM-90

Диагностическая группа	Число детей с ОЛЛ	
	абс.	%
Стандартного риска (SRG)	319	55,9
Среднего риска (MRG)	389	38,3
Высокого риска (HRG)	60	5,8

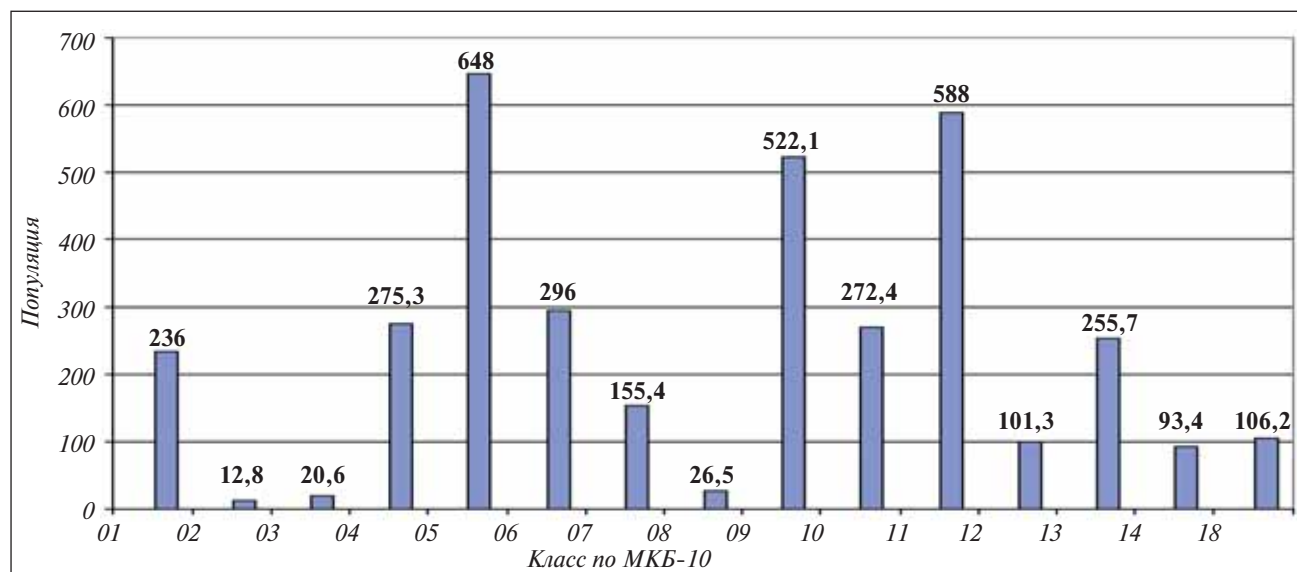


Рис. 3. Соматическая патология среди детей с ОЛЛ, находящихся в состоянии длительной ремиссии (показатель на 1000 детей)

ответствии с международной методологией и рекомендациями автора). Опросник PedsQL включал 23 вопроса, распределенных по шкалам: ФФ – физическое, ЭФ – эмоциональное, СФ – социальное функционирование, ЖШ – жизнь в детском саду /школе (ролевое функционирование). Суммарные шкалы опросника: ПСФ – психосоциальное функционирование, СШ – суммарная (общая) шкала. Общее число баллов рассчитывалось по 100-балльной шкале.

Респонденты заполняли опросник двукратно: до начала реабилитационного лечения и по окончании комплексной реабилитации на санаторно-курортном этапе. Группа сравнения – относительно здоровые дети, находящиеся совместно с родителями, получавшие санаторно-курортное лечение в связи с наличием у них хронической соматической патологии ($n=100$). Сравнимые группы детей (обследуемые и дети группы сравнения) идентичны по возрасту и полу.

Статистический анализ показателей исследования

При сравнении групп пациентов по качественным признакам использовался критерий χ^2 для таблиц сопряженности и критерий Фишера. Оценивался уровень достоверности p , различия считались достоверными при $p<0,05$. Анализ результатов

проводился с использованием программ для статистической обработки данных STATISTICA for Windows 6.0 и Prism 3.0, SPSS 12.0.

Настоящее исследование выполнено на базе реабилитационного отделения ФГУ Санаторий «Русское поле» для детей с родителями (Московская область).

Результаты исследования

На санаторно-курортном этапе проведена реабилитация 1017 детей из 73 регионов Российской Федерации, получивших противоопухолевую терапию по протоколам программы ALL-BFM-90 и находящихся в состоянии длительной ремиссии. Возраст пациентов – от 7,8 до 19,6, в среднем $12,9 \pm 0,1$ года, медиана возраста – 11,3 года. Продолжительность ремиссии ОЛЛ составила в среднем $5,3 \pm 0,1$, медиана 5,1 года. Среди пациентов было 569 мальчиков и 448 девочек, соотношение по полу составило 1,3:1. В возрастном аспекте преобладали дети в возрасте до 14 лет – 840 (82,6%) человек, ≥ 15 – 177 (17,4%) пациентов. Дети получали противоопухолевое лечение по протоколам программы ALL-BFM-90 с учетом группы риска (табл.2).

Встречаемость разных классов болезней в обследуемой когорте детей показана на рис. 3. В стру-

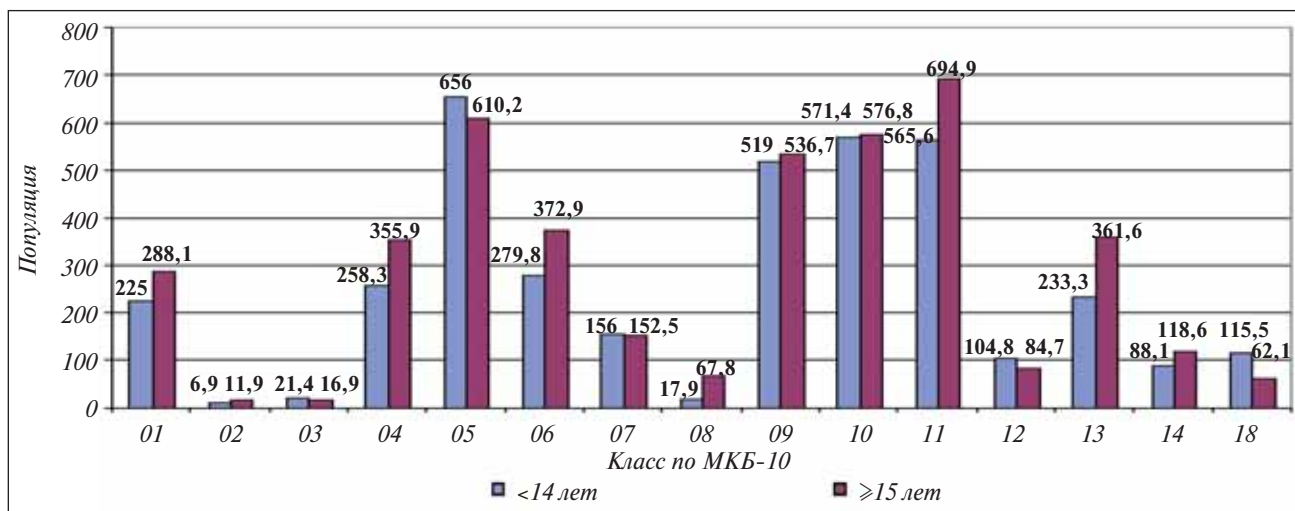


Рис. 4. Соматическая патология у детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии в возрастном аспекте (показатель на 1000 детей)

Таблица 3. Анализ соматической патологии у детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии долгосрочной ремиссии, по классам/ранговым местам

Возраст, годы	I	II	Ранговое место III класс по МКБ-10	IV	V	VI
Все	05	09	11	06	04	10
<14	05	11	09	10	06	04
≥15 и старше	11	09	05	04	13	06

ктуре сопутствующей патологии, выявленной при исследовании у детей, перенесших ОЛЛ, наблюдались следующие нарушения функционального и органического характера: психические расстройства и расстройства поведения – у 648 (69,8%) пациентов, болезни ЖКТ – у 588 (57,9%), системы кровообращения – у 522 (52%), нервной системы – у 296 (29,1%), эндокринной системы – у 275 (27%) детей. Имелись различия в структуре заболеваемости обследуемых больных (рис. 4 и табл. 3) в зависимости от возраста.

У детей в возрасте до 14 лет преобладали психические расстройства и расстройства поведения, болезни системы кровообращения, ЖКТ, органов дыхания, нервной и эндокринной систем. По сравнению с детьми до 14 лет у подростков в структуре соматической патологии на 1-е место выходят болезни ЖКТ, отмечается значительный рост эндокринной патологии, болезней нервной и костно-мышечной систем.

Следующий этап исследования представлен сравнением структуры распространенности соматической патологии у детей и подростков, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии, с данными популяционного контроля (табл. 4).

Проведенный сравнительный анализ распространенности соматической патологии сре-

ди детей с ОЛЛ, находящихся в состоянии длительной ремиссии, и показателей соматической заболеваемости в популяции продемонстрировал, что структура соматической патологии кардинально отличается от популяционных данных (см. рис. 3 и табл. 4): на 1-м месте – психические расстройства и расстройства поведения (класс 05 МКБ-10), на

2-м – болезни ЖКТ (класс 11), на 3-м – заболевания системы кровообращения (класс 09), на 4-м – болезни органов дыхания (класс 10), на 5-м – заболевания нервной системы (класс 06), на 6-м – эндокринная патология (класс 04). Получены статистически значимые различия по сравнению с популяционными данными по всем классам патологии.

Среди болезней ЖКТ у детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии ремиссии ≥5 лет, преобладали изменения гепатобилиарной системы: хронический гепатит – 69 (6,8%) пациентов, цирроз печени – 2 (0,2%), хронический холецистит – 11 (1,1%) детей и подростков, желчно-каменная болезнь (ЖКБ) – 17 (1,7%), дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) – 189 (18,6%); у 6 (0,6%) пациентов отмечен хронический колит; дискинезия толстого кишечника, преимущественно по гипомоторному типу – 28 (2,8%) детей и подростков, по гиперкинетическому типу – 15 (1,45%).

В числе заболеваний системы кровообращения имели место нарушения функционального и органического характера у 434 (42,7%) детей, пролапс митрального клапана неревматического генеза – у 97 (9,54%).

Структура нарушений со стороны эндокринной системы у обследуемых детей представлена в

Таблица 4. Распространенность соматической патологии у детей, выживших после ОЛЛ, и в популяции в возрастных группах <14 и ≥15 лет (на 1000 лиц соответствующего возраста)

Класс по МКБ-10	Возраст, годы					
	Выжившие/1000	<14 Популяция/1000	p	Выжившие/1000	≥15 Популяция/1000	p
01	208,2	66,25	<0,0001	289,7	35,53	<0,0001
02	11,7	6,64	0,357	19,8	5,04	0,0039
03	17,6	6,39	0,0219	15,9	2,58	0,0042
04	255,9	28,90	<0,0001	392,9	50,47	<0,0001
05	610,4	27,74	<0,0001	559,5	57,04	<0,0001
06	267,6	43,94	<0,0001	369	73,64	<0,0001
07	140,5	124,45	0,2953	174,6	241,99	0,0003
08	15,9	49,84	<0,0001	51,6	30,19	0,0174
09	501,7	14,57	<0,0001	531,7	55,83	<0,0001
10	273,4	1158,2	<0,0001	273,8	772,15	<0,0001
11	552,7	85,10	<0,0001	670,6	149,43	<0,0001
12	105,4	87,32	0,1968	87,3	90,86	0,8138
13	229,1	118,99	<0,0001	384,9	272,50	<0,0001
14	93,6	47,79	<0,0001	115,1	71,05	0,0009

табл.5. Анализ изменений эндокринной системы позволил выявить следующие основные эндокринологические нарушения:

1) гипоталамо-гипофизарные — дефицит гормона роста, изолированный или множественный дефицит других тропных гормонов (адренокортикотропный, тиреотропный, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий);

2) нарушения со стороны половой системы девочек и мальчиков;

3) тиреоидные, преобладающие в структуре изменений со стороны эндокринной системы — гиперплазия щитовидной железы — у 123 (10%) пациентов и гипотиреоз вторичного генеза — у 55 (3,8%).

Среди болезней костно-мышечной системы доминировали деформирующие дорсопатии (нарушение осанки — у 150 и сколиоз — у 68 детей и подростков, что составило соответственно 14,8 и 6,7%); остеопороз — у 8 (0,8%) пациентов, патологические переломы — у 7 (0,7%).

Среди психических расстройств и расстройств поведения преобладали невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства — у 659 (64,8%) — более чем в половине случаев обследуемых детей и подростков, в том числе неврастения — у 607 (59,7%) пациентов, фобические тревожные расстройства — у 19 (1,9%), невроз навязчивых движений — у 20 (2%), посттравматическая психопатия — у 1 (0,1%) ребенка.

Эмоциональные расстройства и расстройства поведения: энурез неорганической природы — 10 (1%) детей, гиперкинетический синдром — 2 (0,2%), дефицит внимания — 1 (0,1%) ребенок — составили 0,3% (n=3) случаев. На 3-м месте — расстройства психологического развития, в том числе расстройство развития учебных навыков — у 5 (0,5%) детей и подростков. Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами — нарушения сна, питания — отмечались у 17 (1,7%) обследуемых пациентов.

Неврологические нарушения у детей с ОЛЛ в состоянии длительной ремиссии были представлены синдромом вегетососудистой дистонии (ВСД) — у 161 (16%) ребенка, неврозоподобными нарушениями (тики) — у 15 (1,5%) больных. Судорожный синдром зафиксирован у 10 (1%) пациентов, паралический — у 6 (0,6%), периферическая полинейропатия — у 5 (0,5%), энцефалопатия неуточненного генеза — у 40 (3,9%) детей и подростков.

У детей с лейкозом в состоянии длительной ремиссии поздних эффектов противоопухолевой терапии по классу болезней органов дыхания не наблюдалось. В структуре соматической патологии со стороны верхних дыхательных путей преобладал хронический тонзиллит — 144 (12%) ребенка.

Соматические нарушения у детей и подростков на основании коэффициента сочетанной сома-

Таблица 5. Структура нарушений со стороны эндокринной системы у детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии ремиссии

№	Заболевание/синдром	Число детей (n=1017)	
		абс.	%
1	Гинекомастия	3	0,21
2	Гиперкортицизм	1	0,07
3	Гиперплазия щитовидной железы	167	11,53
4	Гипогонадизм	16	1,1
5	Гипокортицизм	1	0,07
6	Гипопитуитаризм	10	0,69
7	Гипоталамический синдром	4	0,28
8	Гипотиреоз вторичный	55	3,80
9	Дисфункция яичников	7	0,48
10	Задержка полового созревания	8	0,55
11	Ожирение лекарственного генеза (синдром Кушингоида)	116	8,01
Итого ...		388	26,79

Таблица 6. Зависимость доли часто и длительно болеющих детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии, от получаемой противоопухолевой терапии (программа ALL-BFM-90m)

Группа риска развития ОЛЛ	Число больных	Доля часто и длительно болеющих детей, %	p
Стандартного (SRG)	314	8,0	Между 1-й и 2-й группами 0,0537
Среднего (MRG)	389	10,5	Между 2-й и 3-й группами 0,4758
Высокого риска (HRG)	60	11,7	Между 1-й и 3-й группами 0,0068

Таблица 7. Коэффициент сочетанной патологии у детей со ЗН и у пациентов, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии

Диагностическая группа	Число больных	Коэффициент сочетанной патологии	p
Все пациенты исследования со ЗН	2722	3,55	<0,0001
ОЛЛ	1017	3,79	

тической патологии представлены в табл. 7. Среди обследуемых пациентов нами обнаружен статистически значимый рост сочетания соматической патологии с учетом группы риска ОЛЛ: коэффициент сочетанной патологии возрастал от 3,63 в группе стандартного риска до 3,93 – в группе высокого риска. Выявленные различия статистически достоверны: $p < 0,0001$. Следовательно, с увеличением химиотерапевтической и лучевой нагрузки у пациентов с ОЛЛ возрастал коэффициент сочетанной соматической патологии (табл. 8).

Из тканевых и органных дефектов, обусловленных противоопухолевой терапией, у детей с ОЛЛ, получивших лучевую терапию (краниальное облучение в СОД 25–30 Гр) в состоянии длительной ремиссии отмечен 1 (0,1%) случай алопеции, у 2 (0,2%) детей был нарушен рост зубов.

На основании верифицированных диагнозов определялись структура и содержание восстановительного лечения каждого пациента на санаторно-курортном этапе. При проведении восстановительного лечения в исследуемой группе детей на санаторно-курортном этапе значительное место отводилось: 1) физическим методам реабилитации – 100% случаев; 2) дозированной физической нагрузке – 93,3%; 3) физиотера-

певтическим методам – 20,8%; 4) бальнеологическим методам – 68,7%; 5) психотерапии – системе лечебного воздействия на психику детского организма, включающей личностно-ориентированную психотерапию, рациональную психотерапию – 8,4% и музыкотерапию – 401 (99,5%); 6) медикаментозной (симптоматической) терапии – до 14,4 % случаев.

Перед проведением реабилитации детей с ОЛЛ, находящихся в периоде длительной ремиссии, в ходе исследования качества жизни с помо-

Таблица 8. Коэффициент сочетанной патологии у детей с ОЛЛ в состоянии ремиссии по группам риска

Группа риска развития ОЛЛ	Число больных	Коэффициент сочетанной патологии	p
Стандартного (SRG)	314	3,63	
Среднего (ImRG)	389	3,82	<0,0001
Высокого риска (HRG)	60	3,93	

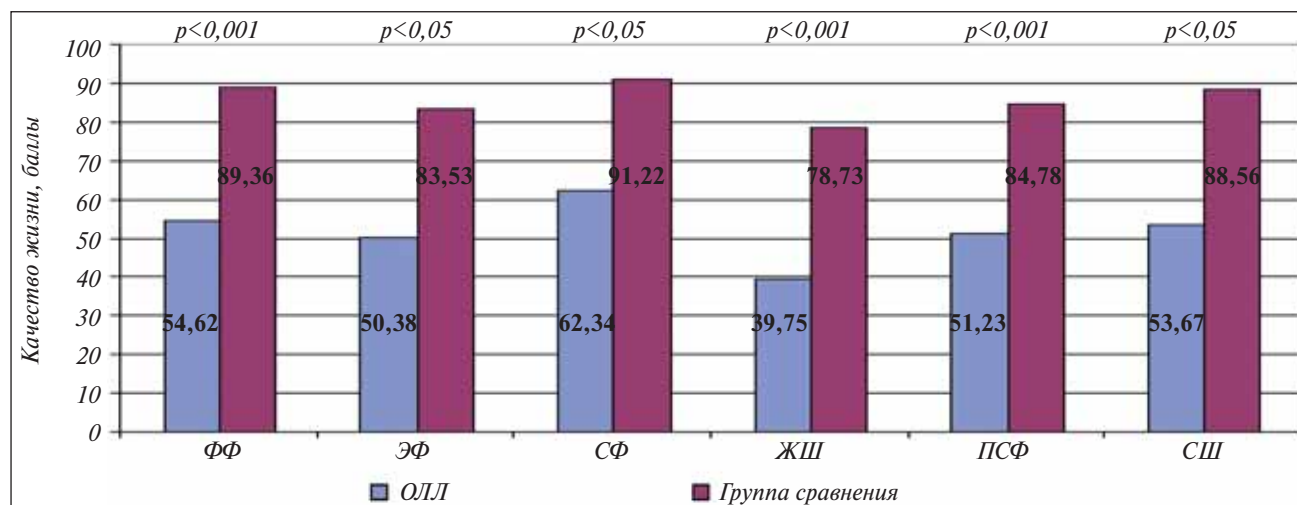


Рис. 5. Средние показатели качества жизни детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии, и пациентов группы сравнения по результатам заполнения родительской формы опросника PedsQL

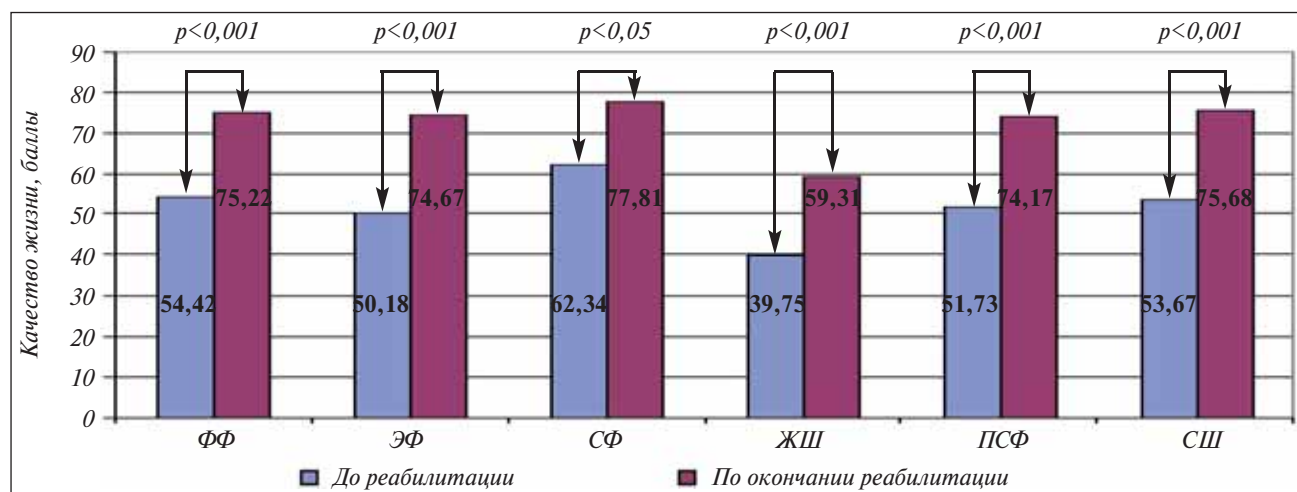


Рис. 6. Средние показатели качества жизни детей с ОЛЛ в состоянии ремиссии до начала проведения восстановительного лечения и после его окончания по результатам заполнения родительской формы опросника PedsQL

стью опросника PedsQL были выявлены статистически значимо более низкие параметры качества жизни, чем в группе сравнения ($n=100$), по шкалам ФФ, ЖШ и общему качеству жизни при заполнении опросника детьми, а также по шкалам ФФ, СФ, суммарному баллу ПСФ и общему качеству жизни при заполнении опросника родителями (рис. 5).

Восстановительное лечение, по данным исследования, способствовало уменьшению уровня

тревожности и беспокойства детей, что в целом улучшало адаптацию пациентов, находящихся в ремиссии ≥ 5 лет.

Оценка полученных показателей качества жизни с помощью адаптированной русской версии опросника PedsQL у детей с ОЛЛ в состоянии долгосрочной ремиссии позволила выявить положительную динамику средних значений качества жизни по ФФ (улучшение с 54,6 до 75,2 балла), ЭФ (с 50,2 до 74,7 балла) и СФ (с 62,3 до 77,8 балла) на мо-

мент повторного заполнения анкеты (рис. 6). Аналогичная динамика наблюдалась и по суммарным шкалам: по шкале ПСФ зафиксировано улучшение среднего балла качества жизни в группе с ОЛЛ с 51,2 до 74,2; по шкале СШ — с 53,7 до 75,7.

Таким образом, средние показатели качества жизни у детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии, после проведенного у них комплекса реабилитационных мероприятий на санаторно-курортном этапе статистически достоверно стали выше, чем до получения ими восстановительного лечения в санатории.

Обсуждение

Результаты исследования показали высокую частоту встречаемости соматической патологии у детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии (≥ 5 лет), по сравнению с показателями группы популяционного контроля Москвы. Структура соматической патологии в данной когорте детей отличалась от соматической заболеваемости детей и подростков в популяции: ведущие места занимали болезни ЖКТ органического и функционального генеза, психические расстройства и нарушения поведения, болезни системы кровообращения функционального и органического генеза, заболевания нервной и эндокринной систем. Обращает на себя внимание тот факт, что у детей и подростков с ОЛЛ в анамнезе нарушения системы кровообращения выходят на одно из первых мест в структуре соматической патологии. В данном случае нельзя исключить факторы, оказывающие влияние на состояние сердечно-сосудистой системы у детей, а именно: наличие первичной патологии сердца, возраст на момент получения противоопухолевой терапии, влияние кардиотоксических препаратов в химиотерапевтических протоколах антинеопластической терапии.

Как показало исследование, с увеличением химиотерапевтической и лучевой нагрузки коэффициент сочетанной соматической патологии возрастал. С учетом полученных результатов оценки состояния здоровья детей, перенесших ОЛЛ, весь спектр соматической патологии в отдаленный период заболевания, можно подтвердить известный факт наличия органной токсичности антинеопластической терапии. В данной ситуации необходим комплексный подход к оценке состояния здоровья ребенка, перенесшего ОЛЛ, предусматривающий: 1) контроль за качеством ремиссии; 2) динамическую оценку состояния функций основных органов и систем детского организма с целью проведения медицинской реабилитации ребенка для своевременной коррекции нарушений и минимизации воздействия химиолучевого лечения при ОЛЛ в отдаленном периоде болезни; 3) психологическую реабилитацию ребенка и его семьи; 4) социальную реабилитацию.

Такой подход к оценке состояния ребенка должен проводиться детскими гематологами при активном участии педиатров по месту жительства детей и подростков, находящихся в состоянии ремиссии.

Выводы

1. Частота встречаемости соматической патологии у детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии (≥ 5 лет), чрезвычайно высока.

2. Анализ соматической патологии, проведенный среди пациентов с ОЛЛ, находящихся в периоде длительной ремиссии, в сравнении с показателями популяционной оценки состояния здоровья детей и подростков Москвы подтвердил, что структура соматической патологии кардинально отличается от популяционного контроля: в структуре нарушений состояния здоровья детей, перенесших ОЛЛ и находящихся в периоде длительной ремиссии 3 первых ранговых места занимают психические расстройства и нарушения поведения (64,8%); болезни ЖКТ (57,9%), включая нарушения гепатобилиарной системы органического и функционального генеза (38,1%), изменения системы кровообращения функционального и органического генеза (52,2%), заболевания нервной (29,6%) и эндокринной (27,5%) систем.

3. Изменения со стороны костно-мышечной системы (нарушение осанки — 14,8%; сколиоз — 6,7% детей) диктуют необходимость своевременного проведения остеоденситометрии и участия врача-ортопеда в реабилитационных мероприятиях.

4. В структуре соматической патологии со стороны органов дыхания доминирует хронический тонзиллит — 11,5% детей, что обуславливает необходимость в ходе реабилитационных мероприятий привлечения оториноларинголога с целью санации носоглотки.

5. Сравнительный анализ соматической патологии детей и подростков, перенесших ОЛЛ и находящихся в состоянии длительной ремиссии, в зависимости от получаемой противоопухолевой терапии (ALL-BFM-90 с учетом группы риска) показал, что с увеличением химиотерапевтической и лучевой нагрузки возрастает коэффициент сочетанной соматической патологии: в группе стандартного риска он составляет 3,63, в группе среднего риска — 3,82; в группе высокого риска — 3,93.

6. Дети, перенесшие ОЛЛ и находящиеся в периоде длительной ремиссии, имеют статистически достоверно ($p < 0,001$) более низкие средние показатели качества жизни по всем аспектам жизнедеятельности по сравнению с аналогичными показателями здоровых детей (группа сравнения).

7. Оценка полученных показателей качества жизни с помощью адаптированной русской версии опросника PedsQL у детей с ОЛЛ в состоянии долгосрочной ремиссии позволила выявить

положительную динамику средних значений качества жизни по ФФ (улучшение с 54,6 до 75,2 балла), ЭФ (с 50,2 до 74,7 балла) и СФ (с 62,3 до 77,8 балла) на момент повторного заполнения анкеты. Аналогичная динамика наблюдалась и по суммарным шкалам: по шкале ПСФ отмечено улучшение среднего балла качества жизни в

группе с ОЛЛ с 51,2 до 74,2; по шкале СШ – с 53,7 до 75,7 балла.

8. Полученные данные могут быть использованы для индивидуализации реабилитационных программ, направленных на максимальное восстановление показателей ФФ, ПСФ и СФ у детей с ОЛЛ в состоянии ремиссии.

Л и т е р а т у р а

1. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. Онкогематология 2006;(1–2):50–63.
2. Hoelzer D., Gokbuget N., Ottman O. et al. Acute lymphoblastic leukemia. Hematology, American Society of Hematology, Education Program Book, 2002. p. 162–92.
3. Генце Г., Кройцинг У. Диагностические и терапевтические стандарты в педиатрической онкологии. Пер. с нем. С. Донская. Львов: Медицина світу, 2000.
4. Карачунский А.И., Румянцев А.Г., Хенце Г. Основные принципы лечения острой лимфобластной лейкемии у детей и предварительные результаты собственных исследований. Педиатрия 1995;4:138–42.
5. Тимаков А.М. Отдаленные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
6. Bell B.A. Chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. Dev. Pharmacol Ther 1986;9(3):145–70.
7. Маякова С.А. Острый лимфобластный лейкоз у детей. Вместе против рака 2006;(1):60–3.
8. Bryd R. Late effects of treatment of cancer children. Pediatr Clin North Am 1985;32:835–57.
9. Hudson M.M., Castellino S. Поздние осложнения онкологических больных у детей. Вопр гематол онкол иммунопатол педиатр 2004;3(3):53–61.
10. Гершанович М.Л. Кардиотоксичность противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и возможности ее предупреждения кардиоксаном (дексразоксаном) в онкологической практике. Вопр онкол 2001;47(1):119–22.
11. Лория С.С., Семочкин С.В., Трипуть Н.З., Румянцев А.Г. Психологические аспекты качества жизни пациентов подросткового возраста с острым лимфобластным лейкозом. Вопр гематол онкол иммунопатол педиатр 2004;3(3):18–23.
12. Досимов А.Ж., Киян И.Г. Психологический статус детей с острым лимфобластным лейкозом в ремиссии. Дет онкол 2008;1:54–8.
13. Herst S.P., Wiener Z.S. Psychosocial support for the family of child with cancer. Ped Oncol 1993;24(1):1141–56.
14. Досимов Ж.Б., Желудкова О.Г., Бородин И.Д. и др. Качество жизни – критерий эффективности комплексной реабилитации детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в ремиссии. Пробл гематол и перелив крови 2003;3:39.
15. Nikitina T.P., Karimova A.V., Kishtovich, Ionova T.I. Final stages in development of the Russian version of PedsQL. 12th Annual Conference of the ISOQOL, San Francisco, 2005; 14(9): abstr 2004.
16. Щегольков А.М. Современное состояние и пути совершенствования организации медицинской реабилитации в Московском регионе. Военно-мед журн 2002;4:91–4.
17. Цейтлин Г.Я. Комплексная программа реабилитации в онкогематологии. В кн.: Материалы 1-й Всероссийской конференции по детской нейрохирургии. М., 2003, с. 200–1.
18. Бородин И.Д. Принципы реабилитации детей в ремиссии острого лимфобластного лейкоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 2002.
19. Сборник среднесмолевских основных показателей деятельности всех лечебно-профилактических учреждений Департамента здравоохранения г. Москвы за 2007–2008 годы. М., 2009.

ЭКСПРЕССИЯ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫХ ГЕНОВ *PRAME*, *WT1* И *XIAP* У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Т.В. Гапонова, Л.П. Менделеева, А.В. Мисюрин, Е.В. Варламова, В.Г. Савченко
ГНЦ РАМН, Москва

Контакты: Татьяна Владимировна Гапонова garovol@mail.ru

Проведено исследование экспрессии опухолеассоциированных генов *PRAME*, *WT1* и *XIAP* у 34 больных множественной миеломой (ММ) в дебюте заболевания, а также после выполнения им химиотерапии по схеме VAD — винкристин, доксорубин, дексаметазон ($n=20$) и лечения ингибитором протеасом ($n=10$). Экспрессия генов *PRAME*, *WT1* и *XIAP* в клетках костного мозга определялась методом количественной полимеразной цепной реакции. Экспрессия гена *PRAME* была выявлена у 62% первичных больных ММ, при этом медиана экспрессии составила 0,3%, что почти в 100 раз превышало этот показатель у доноров костного мозга (0,0035%). Экспрессия гена *WT1* обнаружена у 20% пациентов, причем она определялась только у *PRAME*-позитивных больных. Экспрессия гена *XIAP* имела место у всех больных ММ в момент диагностики, и ее медиана более чем в 10 раз превышала медиану экспрессии гена в контрольной группе доноров (28% против 2%). В группе больных с гиперэкспрессией *PRAME* лишь в 25% случаев был получен частичный ответ, в то время как у пациентов с низкой экспрессией *PRAME* или ее отсутствием проводившаяся VAD-терапия была эффективной в 75% случаев ($p=0,06$). На фоне лечения бортезомибом уровень экспрессии гена *XIAP* значительно снижался при достижении полной или частичной ремиссии: с 11–325 (медиана 66) до 1–123% (медиана 20). При резистентности опухоли к проводимой терапии бортезомибом экспрессия *XIAP*, напротив, повышалась с 16–127 (медиана 36) до 22–528% (медиана 121).

Ключевые слова: множественная миелома, опухолеассоциированные гены *PRAME*, *WT1*, *XIAP*, химиотерапия, ингибиторы протеасом, бортезомиб

PRAME, *WT1* AND *XIAP* TUMOR-ASSOCIATED GENES EXPRESSION IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

T.V. Gaponova, L.P. Mendeleeva, A.V. Misurin, E.V. Varlamova, V.G. Savchenko
Hematological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Tumor-associated genes (*PRAME*, *WT1* and *XIAP*) expression study is conducted in 34 patients with multiple myeloma (MM) in disease onset and after chemotherapy (VAD, 20 pts) and proteasom inhibitor therapy (10 pts). *PRAME*, *WT1* and *XIAP* gene expression in bone marrow cells detected by polymerase chain reaction (PCR) method. *PRAME* gene expression in 62% primary patients was revealed, thus expression median was 0.3% that almost in 100 times greater than in bone marrow donors (0.0035%). *WT1* gene expression in 20% patients was detected, and it was determined only in *PRAME*-positive patients. At diagnosis *XIAP* gene expression was revealed in all MM patients, thus expression median was more 10 times greater than in the control groups (28% versus 2%). In patients with *PRAME* hyperexpression partial response was achieved only in 25% of cases, while in patients with low or absence of *PRAME* expression VAD therapy was effective in 75% of cases ($p=0,06$). After bortezomib treatment *XIAP* gene expression level was significantly decreased with complete and partial remission achievement: from 11–325% (median — 66%) to 1–123% (median — 20%). In cases of tumor resistance to bortezomib treatment *XIAP* expression increased from 16–127% (median — 36%) to 22–528% (median — 121%).

Key words: multiple myeloma, tumor-associated genes *PRAME*, *WT1*, *XIAP*, chemotherapy, proteasom inhibitors, bortezomib

В течение последнего десятилетия результаты лечения множественной миеломы (ММ) значительно улучшились. Достижение полной иммунохимической ремиссии перестало быть редкостью. Длительность жизни без признаков прогрессии заболевания стала одним из основных критериев оценки эффективности лечения. Медиана общей выживаемости пациентов увеличилась с 30 до 45 мес [1].

Все эти достижения обусловлены в первую очередь внедрением в клиническую практику таких новых лекарственных препаратов, как ингибиторы протеасом (бортезомиб) и иммуномодуляторы (талидомид, леналидомид). Немаловажную роль играет и проведение высокодозной химиотерапии (ХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), которые в настоящее время определены стандартом терапии больных ММ моложе 60–65 лет [2]. Тем не менее ММ является пока еще биологически неизлечимым заболеванием. Резистентность опухолевого процесса к адекватному терапевтическому воздействию, некурабельный рецидив болезни, вы-

ход из-под ХТ-контроля — все это причины так называемых неудач в лечении.

В основе опухолевого роста и формирования механизмов лекарственной резистентности с наибольшей вероятностью лежит нестабильность генома опухоли [3]. Последовательность случайных генетических событий в опухолевых клетках, в совокупности приводящая к нарушению процессов дифференцировки клеток и их бесконтрольному делению вследствие блокирования апоптоза, обуславливает прогрессирующее течение опухолевого заболевания. Пролиферация опухолевых клеток индуцируется путем активации генов онкопротеинов и инактивации генов-супрессоров опухоли. В регуляции механизма запрограммированной гибели клеток принимают участие большое число как апоптотических, так и антиапоптотических белков и, в конечном счете, их соотношение предопределяет, будет клетка жить или погибнет [4]. Выявление в опухолевых клетках высокой экспрессии антиапоптотических генов, а также инактивации проапоптотических генов подтверждает их участие в механизмах опухолевого роста.

В начале 1990-х годов в злокачественно трансформированных гемопоэтических клетках была обнаружена аномальная экспрессия ряда генов, принадлежащих к семействам *MAGE*, *BAGE*, *GAGE*. Данная группа генов получила общее название *C/T* (*cancer/testis*), так как в норме их транскрипция присуща главным образом клеткам семенников, а реэкспрессия происходит в опухолевых клетках [5]. В настоящее время известно большое число так называемых опухолеассоциированных генов, принимающих участие в механизмах регулирования клеточного цикла и клеточной дифференцировки. Среди них отмечены такие как *PRAME*, *WT1* и *XIAP*.

Известно, что белок *PRAME* обладает антиапоптотическим действием и блокирует экспрессию проапоптотического гена *p21*. Кроме того, данный белок является устойчивым коингибитором ядерных рецепторов семейства RAR за счет участия в блокировании конечной дифференцировки клеток. Ген *PRAME*, локализованный в 22-й хромосоме, в норме экспрессируется клетками яичка, яичников, коры надпочечников и эндометрия. Впервые реэкспрессия *PRAME* была выявлена в опухолевых клетках при меланоме (причем обнаруживалась у 98% больных). Позднее экспрессию *PRAME* удалось обнаружить при некоторых других опухолях, в том числе и при гемобластозах. Так, ген *PRAME* выявлялся у 35–40% больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), часто в сочетании с транслокациями t(12;21), t(8;21), t(15;17), t(16;16) и инверсией хромосомы 16. При хроническом миелолейкозе (ХМЛ) он наблюдался у 42% больных в фазе акселерации и бластного криза и у 23% – в хронической фазе. При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) экспрессия *PRAME* чаще имела место у взрослых пациентов (64% случаев), чем у детей (23%). Однако если у взрослых больных это считалось фактором неблагоприятного прогноза, то в педиатрической практике рассматривалось в качестве благоприятного признака. При лимфомах ген *PRAME* выявлялся у 23% больных, а при ММ – более чем у половины пациентов, значительно чаще в развернутой стадии болезни [6–9].

Белок *WT1* стимулирует экспрессию гена *bcl2*, закрывающего митохондриальные каналы, препятствуя тем самым выходу цитохрома С и образованию апоптосомы. Ген *WT1* локализован в 11p 13-й хромосомы и экспрессируется в клетках-предшественниках гломерул почек, селезенке, мезотелиальных клетках, выстилающих сердце, диафрагму и брюшину. Дикий тип гена *WT1* действует обычно как рецессивный ген-супрессор опухолевого роста, однако вследствие доминантной мутации или взаимодействия со специфическим участком регуляторной молекулы, приводящим к укорочению белка, *WT1* приобретает свойства доминантного онкогена. Мутировавший *WT1* выявляется у большинства боль-

ных ОМЛ (80–90%), а также у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза (95%) [10,11].

Ген *XIAP* относится к семейству ингибиторов апоптоза (*IAPs* – *inhibitor of apoptosis*), которые блокируют митохондриальные и (Fas)-рецептор-опосредованные его пути. Белки семейства ингибиторов апоптоза повышают устойчивость клетки к кратковременным апоптотическим воздействиям. Кроме того, эти белки обладают убиквитинлигазной активностью, т.е. способностью присоединять активированный убиквитин к белкам, подлежащим расщеплению. Апоптоз в конечном итоге – это гибель клетки, осуществляемая семейством специфических протеаз, известных как каспазы. *XIAP* – наиболее мощный ингибитор каспаз из всего семейства ингибиторов апоптоза, содержащий в своей структуре не только BIR2-домен, характерный для всего семейства и блокирующий эффекторные каспазы 3 и 7, но и уникальный BIR3-домен, инактивирующий инициаторную каспазу 9, запускающую каскадный механизм активации каспаз. Экспрессия *XIAP* определяется во всех клетках здоровых людей. Гиперэкспрессия *XIAP* может обнаруживаться в опухолевых клетках [12–14].

Целью настоящей работы явилось исследование экспрессии опухолеассоциированных генов *PRAME*, *WT1* и *XIAP* у больных ММ. При этом экспрессия генов определялась как в дебюте заболевания, так и после проведения ХТ. Особое внимание уделено анализу экспрессии гена *XIAP* на фоне лечения препаратом бортезомиб, являющимся ингибитором протеасом.

Материалы и методы

В исследование включены 34 пациента с впервые установленным диагнозом ММ. Среди них было 14 женщин и 20 мужчин в возрасте от 31 года до 62 (медиана 46) лет. Иммунохимический вариант заболевания был представлен парапротеином G ($n=28$), парапротеином A ($n=2$) и белком BJ ($n=4$). Двадцати больным был выполнен индукционный этап лечения, включавший в себя 3 курса VAD (винкристин + доксорубицин + дексаметазон). Десяти из этих пациентов в качестве терапии 2-й линии назначалась схема бортезомиб (1,3 мг/м² в 1, 4, 8, 11-й дни) + дексаметазон (40 мг в 1–4-й дни), всего 6–8 курсов.

Экспрессию генов *PRAME*, *WT1* и *XIAP* в клетках костного мозга определяли до начала терапии ($n=34$), после 3 курсов VAD ($n=20$), после курсов бортезомиб + дексаметазон ($n=10$). В качестве контрольной группы экспрессия генов *PRAME*, *WT1*, *XIAP* исследовалась у 8 доноров костного мозга.

Выделение тотальной мРНК из клеток костного мозга пациентов с ММ и доноров проводилось по методу P. Chomczynski и N. Sacchi [15]. Для постановки реакции обратной транскрипции к раствору РНК (1 мкг) добавляли 2 мкл гексамеров (концентрация 110 пМ) и проводили отжиг в течение 30 с при

температуре 95°C. Далее осуществляли реакцию в растворе, содержащем 75 мМ KCl, 50 мМ Трис, 10 мМ DTT, 3 мМ MgCl₂, 1 мМ каждого из 4 дезоксирибонуклеотидов, 20 ЕД ингибитора РНКаз (Promega), 100 ЕД обратной транскриптазы М-MLV (Promega) в течение 1–1,5 ч при температуре 37°C. Объем реакционной смеси составлял 20 мкл.

Количественное определение экспрессии генов *PRAME*, *WT1* и *XIAP* проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-time) по технологии TaqMan. Для осуществления Real-time ПЦР использовался прибор ICycler IQ («BioRad»).

Экспрессию генов *PRAME*, *WT1*, *XIAP* и *ABL* определяли в числе копий мРНК соответствующего гена. В качестве положительного контроля использовали плазмиды pGEM-T, содержащие клонированные фрагменты этих генов. На основании серии разведений плазмиды в каждом эксперименте строилась калибровочная кривая, по которой определялось число копий гена в исследуемых образцах. Серия разведений плазмиды представляла собой последовательность 10-кратных разведений, использовались разведения от 10⁷ до 10³ копий в 1 мкл.

Для каждого образца, в том числе и для разведений плазмид, ПЦР-реакция проводилась в 3 повторях. В качестве гена сравнения использовался ген *ABL*.

Для каждой тройки образцов рассчитывалась средняя экспрессия гена. Система праймеров и зондов была разработана в лаборатории генной инженерии ГНЦ РАМН в 2002 г. [9]. Нуклеотид-

ные последовательности праймеров и зондов представлены в табл. 1.

Пороговая линия (Threshold Position) для *PRAME*, *WT1*, *XIAP* и *ABL* устанавливалась на уровне 50 для всех экспериментов, что позволило адекватно анализировать и сравнивать полученные в разных экспериментах данные. Наклон стандартной кривой теоретически должен составлять -3,3, что соответствует 100% эффективности амплификации, но реально наклон в интервале между -3,0 и -3,9 рассматривался как приемлемый, так же как и коэффициент корреляции >0,95. Эти параметры были использованы нами при проведении экспериментов.

Окончательный результат относительной экспрессии генов выражался в виде нормированных процентов по формуле:

$$\frac{\text{Число копий гена (PRAME, WT1, XIAP)}}{\text{Число копий ABL}} \times 100\%.$$

Результаты и обсуждение

При исследовании клеток костного мозга первичных больных ММ экспрессия гена *PRAME* выявлена у 21 (62%) пациента. Экспрессия гена *WT1* обнаружена у 7 (20%) больных, причем оказалось, что *WT1* определялся только у *PRAME*-позитивных пациентов. Экспрессия гена *XIAP* имела место у всех первичных больных ММ.

При исследовании костно-мозговых клеток доноров экспрессия гена *PRAME* обнаружена у 4 (50%) из 8 человек, *WT1* — лишь у 1 (12,5%) из 8, *XIAP* — у 5 (62,5%) из 8.

Далее нами были изучены количественные характеристики экспрессии генов. Так, медиана экспрессии *PRAME* у больных ММ составила 0,3%, что почти в 100 раз превышало этот показатель у доноров костного мозга (0,0035%). Разброс значений экспрессии *PRAME* в группе пациентов колебался в пределах от 0,001 до 132%, в то время как в группе доноров он составлял от 0,002 до 2,54%. При сопоставлении диапазона значений *PRAME* у пациентов и доноров замечено, что максимальный уровень экспрессии гена у больных ММ в момент диагностики значительно превышал таковой в контрольной группе, при этом гиперэкспрессия гена (выше 2,5%, наблюдавшихся у доноров) была выявлена у 4 (19%) больных.

Медиана экспрессии *WT1* в группе больных ММ составила 0,01% при диапазоне значений

Таблица 1. Нуклеотидные последовательности праймеров и зондов

Праймеры и зонды	5'–3' последовательность нуклеотидов	Анализируемый ген
PRAME-F	GAC TCT TTA TTT TTT CCT TAG A	<i>PRAME</i>
PRAME-R	CGA AAG CCG GCA GTT AGT TAT T	
PRAME-probe	FAM- CTG GAT CAG (T-RTQ1)TG CTC AGG CAC GTG A	
WT1-F	CAGGCTGCAATAAGAGATATTTTAAGCT	<i>WT1</i>
WT1-R	GAA GTC ACA CTG GTA TGG TTT CTC A	
WT1-probe	FAM-CTT ACA GAT GCA CAG CAG GAA GCA CAC TG BHQ1	
XIAP-F	ACT TGA GGA GTG TCT GGT AA	<i>XIAP</i>
XIAP-R	GGA TTT TGG AAG ATG GTA TCA TC	
XIAP-probe	FAM AAC TAC (T-BHQ)GA GAA AAC ACC ATC ACT AAC TAG AAG AA p	
ABL-F	AGC TCC GGG TCT TAG GCT AT	<i>ABL</i>
ABL-R	TAG TTG CTT GGG ACC CAG CC	
ABL-probe	Fam CCA TT(T-RTQ1) TTG GTT TGG GCT TCA CAC CAT Tp	

Таблица 2. Основные клинико-лабораторные показатели первичных больных ММ в зависимости от экспрессии генов *PRAME*, *WT1* и *XIAP*

Характеристика опухоли	<i>PRAME</i>		Экспрессия генов <i>WT1</i>		<i>XIAP</i>	
	выявлен (n=21)	не выявлен (n=13)	выявлен (n=7)	не выявлен (n=27)	экспрессия >18% (n=27)	экспрессия <18% (n=7)
Содержание М-градиента в сыворотке крови, медиана, г/л	38	53,7	35,4	51,6	46,6	38,6
Содержание альбумина в сыворотке крови, медиана, г/л	34,5	29	31	34	33,5	35
Наличие β_2 -микроглобулина $\geq 3,5$ г/л, % больных	20	36	16	28	25	28,5
Наличие множественных остеолитических очагов + мягкотканых компонентов, % больных	25	17	16	24	29	14

от 0,002 до 2,54%. У доноров костного мозга показатель экспрессии *WT1* равнялся 0,0017%.

Медиана экспрессии *XIAP* при ММ более чем в 10 раз превышала медиану экспрессии гена в контрольной группе (28% против 2%). При этом наиболее выраженные различия степени экспрессии *XIAP* у больных ММ и доноров удалось обнаружить при анализе диапазона колебаний показателей. Если минимальные значения экспрессии гена у больных ММ (5%) сопоставимы с выявленными в группе доноров (2%), то максимальный уровень экспрессии *XIAP* у пациентов с ММ достигал 5382%, в то время как у доноров не превышал 18%. Следует отметить, что гиперэкспрессия *XIAP* (>18%) имела место у 79% больных ММ.

Нами проведен анализ основных признаков заболевания, имеющих диагностическое и прогностическое значение, в зависимости от наличия экспрессии генов *PRAME*, *WT1* и *XIAP*. Как видно из табл. 2, ни объем опухолевой массы, характеризующийся величиной М-градиента, ни существование множественных остеолитических поражений и мягкотканых компонентов не коррелировали с наличием экспрессии изучавшихся генов. Не было выявлено корреляционной связи таких неблагоприятных прогностических факторов, как гипоальбуминемия и высокое содержание β_2 -микроглобулина с наличием экспрессии генов *PRAME*, *WT1* и *XIAP*. В немногочисленных публикациях, посвященных изучению экспрессии опухолеассоциированных генов у больных ММ, также отмечалось, что присутствие гена *PRAME* не коррелировало с параметрами, отражающими величину опухолевой массы. В то же время, в отличие от наших результатов, авторы обнаружили некоторую взаимосвязь экспрессии *PRAME* с выраженностью литических повреждений костной ткани [9].

Поскольку нам не удалось выявить взаимозависимости экспрессии генов *PRAME*, *WT1* и *XIAP* и клинико-лабораторных параметров опухоли, было

предпринято исследование, направленное на поиск взаимосвязи экспрессии опухолеассоциированных генов с такой биологической характеристикой опухоли, как ответ на проводимую терапию.

Были проанализированы частота достижения ремиссии в зависимости от выраженности экспрессии генов *PRAME* и *XIAP* перед началом лечения, а также изменение количественных показателей экспрессии этих генов у больных ММ в зависимости от результатов терапии. Принимая во внимание широкий диапазон количественных показателей экспрессии *PRAME* и особенно *XIAP* у больных ММ в момент диагностики, все пациенты были разделены на группы в соответствии с тем, превышали или нет указанные показатели значения, выявленные у доноров костного мозга и условно принятые за норму.

С учетом редкой выявляемости экспрессии *WT1* у первичных больных ММ указанный ген не включен в проводимый анализ.

В результате выполнения ХТ по схеме VAD у 13 из 20 больных была достигнута полная (ПР) или частичная (ЧР) иммунохимическая ремиссия, у 7 пациентов наблюдался минимальный противоопухолевый ответ. После проведения 2-й линии терапии (бортезомибсодержащие курсы) у 6 из 10 пролеченных больных отмечалось улучшение результатов в виде значительного снижения содержания парапротеина в сыворотке крови, однако у 4 пациентов ответ на лечение все же оставался минимальным.

При сопоставлении результатов лечения больных ММ с показателями экспрессии генов *PRAME* и *XIAP* удалось отметить следующее. Присутствие мРНК *PRAME* коррелировало с частотой достижения полного и(или) частичного ответа на применение ХТ-препаратов схемы VAD. Более того, противоопухолевый ответ зависел от степени выраженности экспрессии гена *PRAME*. Как представлено в табл. 3, в группе больных с гиперэкспрессией *PRAME* лишь в 1 случае из 4 был получен частичный ответ, в то время как у пациентов с низкой экспрес-

Таблица 3. Противопухолевый ответ в результате проведения VAD-терапии у больных ММ в зависимости от выраженности экспрессии генов *PRAME* и *XIAP*

Экспрессия генов <i>PRAME</i> и <i>XIAP</i> до начала VAD-терапии, %	Число больных	Частота достижения ПР + ЧР, % больных	
<i>PRAME</i>			
гиперэкспрессия >2,5	4	25	$p=0,06$
экспрессия <2,5	12	75	
экспрессия не выявлена	4	75	
<i>XIAP</i>			
гиперэкспрессия >18	13	69	
экспрессия <18	7	57	

Таблица 4. Изменение экспрессии генов *PRAME* и *XIAP* (медиана, %) у больных ММ до и после лечения бортезомибом

Результат терапии бортезомибом	Ген	До назначения бортезомиба	После назначения бортезомиба
ПР + ЧР ($n=6$)	<i>PRAME</i>	0,04 (0,02–5)	0,05 (0,02–2,7)
	<i>XIAP</i>	66 (11–325)	20 (1–123)
Минимальный ответ ($n=4$)	<i>PRAME</i>	8,5 (0,001–14)	24,8 (4,7–45)
	<i>XIAP</i>	36,5 (16–127)	121 (22–528)

сией *PRAME* или ее отсутствием проводившаяся VAD-терапия была эффективной в 75% наблюдений ($p=0,06$). Выраженность экспрессии гена *XIAP*, напротив, не коррелировала с результатами ХТ.

Приступая к анализу результатов лечения больных ММ ингибитором протеасом — бортезомибом и поиску взаимосвязи между противоопухолевым ответом и экспрессией опухолеассоциированных генов, представляется целесообразным отметить некоторые механизмы регуляции экспрессии гена *XIAP*. Ядерный транскрипционный фактор NFkB, освобождаясь в цитоплазме от своего ингибитора IkB, который расщепляется по протеасом-убиквинтиновому пути, проникает в ядро и стимулирует экспрессию генов *IAPs* [12], приводя к блокированию апоптоза. В результате ингибирования протеасом ядерный фактор NFkB, связанный со своим ингибитором IkB, остается в цитоплазме, а синтез *XIAP* прекращается. Из этого становится ясным, что для адекватной оценки результатов терапии ингибитором протеасом в первую очередь необходимо рассматривать изменение экспрессии гена *XIAP* до и после применения бортезомиба.

В нашем исследовании, как и предполагалось, уровень экспрессии гена *XIAP* у больных ММ значи-

тельно менялся в результате лечения бортезомибом. При этом снижение или повышение показателей экспрессии *XIAP* четко коррелировало со степенью противоопухолевого ответа (табл. 4). Так, на фоне достигнутой ПР или ЧР после терапии бортезомибом экспрессия *XIAP* снижалась с 11–325 (медиана 66) до 1–123% (медиана 20), приближаясь к значениям, наблюдаемым у здоровых людей (доноров костного мозга). При резистентности опухоли к проводимой терапии бортезомибом экспрессия *XIAP*, напротив, повышалась с 16–127 (медиана 36) до 22–528% (медиана 121). Более того, резистентность ММ к бортезомибу сопровождалась также и повышением экспрессии *PRAME*: медиана показателей возрастала с 8,5 до 24,8%.

Заключение

Следует отметить, что исследование экспрессии опухолеассоциированных генов *PRAME*, *WT1* и *XIAP* у больных ММ может способствовать более глубокому пониманию биологических характеристик клона злокачественных клеток. Экспрессия гена *PRAME* выявлена у 62% больных ММ. При этом установлено, что высокий уровень экспрессии гена *PRAME* ассоциировался с резистентностью ММ к ХТ-препаратам (схема VAD). Экспрессия гена *XIAP* имела место у всех больных ММ в момент диагностики. Более того, у 78% пациентов количественные показатели экспрессии *XIAP* значительно превышали таковые у доноров костного мозга. Снижение экспрессии *XIAP* на фоне лечения ингибитором протеасом — бортезомибом коррелировало с высокой эффективностью терапии. При достижении ремиссии уровень экспрессии гена *XIAP* приближался к нормальному. Клиническое значение экспрессии гена *WT1* в нашем исследовании определить не удалось в связи с малым числом наблюдений. Возможно, дальнейшие исследования позволят определить пороговые значения экспрессии генов, определяющие как полноту противоопухолевого ответа, так и выбор оптимальной терапевтической тактики.

Л и т е р а т у р а

1. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111(5):2516–20.
2. Менделеева Л.П., Покровская О.С. Протокол высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток при множественной миеломе. В кн.: Программное лечение лейкозов. Под ред. В.Г. Савченко.

3. Burington B., Barlogie B., Zhan F. et al. Tumor cell gene expression changes following short-term in vivo exposure to single agent chemotherapeutics are related to survival in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res* 2008;14(15):4821–9.
4. Leilist M., Jäättelä M. Four deaths and funeral: from caspases to alternative mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*

- 2001;2:589–98.
5. Andrade V.C., Vettore A.L., Felix R.S. et al. Prognostic impact of cancer/testis antigen expression in advanced stage multiple myeloma patients. *Cancer Immunol* 2008;8:2–10.
6. Matsushita M., Yamazaki R., Ikeda H. et al. Preferentially expressed antigen of melanoma (PRAME) in the development of diagnostic and therapeutic methods for hematological malignancies. *Leukem Lymph*

2003;44(3):439–44.

7. Epping M.T., Bernards R. A causal role for the human tumor antigen preferentially expressed antigen of melanoma in cancer. *Cancer Res* 2006;66(22):10639–42.

8. Proto-Siqueira R., Figueiredo-Pontes L.L., Panepucci R.A. et al. PRAME is a membrane and cytoplasmic protein aberrantly expressed in chronic lymphoid leukemia and mantle cell lymphoma. *Leukem Res* 2006;30:1333–9.

9. Абраменко И.В., Белоус Н.И., Крячок

И.А., Мисюрин А.В. Экспрессия гена PRAME при миеломной болезни. *Тер арх* 2004;(7):35–40.

10. Yang L., Han Y., Saiz F.S. et al. A tumor suppressor and oncogene: the WT1 story. *Leucemia* 2007;21:868–76.

11. Gaiger A., Reese V., Disis M.L. et al. Immunity to WT1 in the animal model and in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;96(4):1480–9.

12. Holclic M., Korneluk R.G. X-chromosome-linked Inhibitor of Apoptosis (XIAP).

Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:550–6.

13. Sun Y.E. 3 Ubiquitin ligases as cancer targets and biomarkers. *Neoplasia* 2006;8:645–54.

14. Silke J., Ekert P.G., Day C.L. et al. Direct inhibitor of caspase 3 is dispensable for the anti-apoptotic activity of XIAP. *The EMBO J* 2001;20(12):3114–23.

15. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate–phenol–chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987;162:156–9.

ТЯЖЕЛАЯ ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛЕЙКЕМОИДНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Ю. Скокова, К. Вельге

Отдел молекулярной гематологии Высшей медицинской школы, Ганновер, Германия (перевод Ю.В. Румянцева, ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва)

Контакты: Юлия Скокова Skokova.Julia@mh-hannover.de

Тяжелая врожденная нейтропения (ВН) — это гетерогенная патология гемопоэза, характеризующаяся прекращением созревания гранулоцитов на стадии промиелоцитов с абсолютным количеством нейтрофилов в периферической крови (ANC) $<0,5 \times 10^9/\text{л}$. В обзоре суммированы имеющиеся в настоящий момент сведения о патофизиологии развития острой миелобластной лейкемии (ОМЛ) у пациентов с ВН.

По типу наследования ВН делится на два подтипа: 1) с аутосомно-доминантным наследованием, связанный с мутациями ELA2, наблюдающийся у 60% пациентов и 2) с аутосомно-рецессивным наследованием, встречающийся приблизительно у 30% пациентов. ВН рассматривается как прелейкемический синдром, так как через 10 лет наблюдения кумулятивный риск развития лейкемии составляет 21%. Приобретенные мутации рецептора гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФР) обнаружены приблизительно у 80% больных ВН с развившимся ОМЛ. Пациенты с ВН с приобретенными мутациями Г-КСФР составляют группу высокого риска развития лейкемии.

Ключевые слова: тяжелая врожденная нейтропения, мутации рецептора гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, острая миелобластная лейкемия

SEVERE CONGENITAL NEUTROPENIA: PATHOPHYSIOLOGY OF LEUKEMOGENIC TRANSFORMATION

J. Skokowa, K. Welte

Department of Molecular Hematology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

Severe congenital neutropenia (CN) is a heterogeneous disorder of hematopoiesis characterized by a maturation arrest of granulopoiesis at the level of promyelocytes with peripheral blood absolute neutrophil counts (ANC) below $<0,5 \times 10^9/\text{L}$. In this review we summarize our current knowledge on pathophysiology of AML in CN patients.

There are two major subtypes of CN as judged by inheritance, 1) autosomal dominant trait defined by ELA2 mutations consisting 60% of patients and 2) autosomal recessive trait comprising approximately 30% of patients. CN is considered as a pre-leukemic syndrome, since after ten years of observation the cumulative incidence of acute leukemia is 21%. Acquired G-CSFR mutations are detected in approx. 80% of CN patients who developed AML. CN patients with acquired G-CSFR mutations define a group with high risk for development of leukemia.

Keywords: Severe congenital neutropenia (CN), G-CSFR mutations, AML

Введение

Врожденная нейтропения (ВН) — это мультигенное заболевание с общим гематологическим и клиническим фенотипом. ВН наследуется аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно. Шведский врач R. Kostmann [1, 2] описал в 1956 г. аутосомно-рецессивную гематологическую патологию с тяжелой нейтропенией, абсолютным количеством нейтрофилов (ANC) $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и появлением тяжелых бактериальных инфекций в раннем возрасте, позднее названную синдромом Костманна.

И прогноз, и качество жизни пациентов с ВН существенно улучшились после появления в 1987 г. терапии гранулоцитарным колониестимулиру-

ющим фактором (Г-КСФ) [3–6]. Более 90% пациентов с ВН отвечают на терапию Г-КСФ повышением ANC $>1,0 \times 10^9/\text{л}$. Следует отметить, что всем ответившим пациентам потребовалось значительно меньшее число антибиотиков и дней госпитализации [6–10]. Несмотря на это, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от HLA-совместимого донора остается единственным способом лечения пациентов, рефрактерных к Г-КСФ, и больных с трансформацией в миелодиспластический синдром — МДС/лейкемию [11].

Диагностика

ВН — редкое заболевание (1–2 случая на 1 млн родившихся). ВН обычно диагностируется уже в пе-

риод новорожденности или в первые месяцы жизни в связи с развитием повторных тяжелых инфекций (например, пневмонии, абсцессы и т.д.). Необходимо проведение повторных анализов крови с подсчетом количества нейтрофилов, в которых выявляется персистенция ANC в пределах диапазона $0-0,2 \times 10^9/\text{л}$. В анализе крови часто отмечаются также анемия легкой степени и тромбоцитоз. Обычно в 2–4 раза по сравнению с нормой увеличено число моноцитов и эозинофилов. Специфические антинейтрофильные антитела отсутствуют [12]. В костном мозге, как правило, обнаруживается «обрыв созревания» нейтрофильных предшественников на стадии промиелоцита/миелоцита вне зависимости от типа наследования. Количество промиелоцитов слегка увеличено, нередко в них выявляются морфологически атипичные ядра и вакуолизация цитоплазмы [9]. Эозинофилия и моноцитоз в костном мозге встречаются часто и не исчезают в процессе терапии. Клеточность костного мозга обычно нормальная или слегка снижена. Число и морфология мегакариоцитов не изменены. Нередко имеют место нарушения роста гранулоцитарных колоний *in vitro* с формированием небольшого числа колоний и признаками «нарушения созревания», несмотря на максимальную стимуляцию факторами роста и другими добавками.

Терапия

Доза Г-КСФ для достижения и поддержания $\text{ANC} > 1000/\text{мкл}$ варьирует между 1 и 120 мкг/кг/сут ; большинство пациентов отвечают на дозы Г-КСФ $< 25 \text{ мкг/кг/сут}$ [10, 13–15].

Для больных, не отвечающих на терапию Г-КСФ, единственным доступным на сегодняшний день способом лечения является ТГСК [11]. Однако по-прежнему сложно рекомендовать проведение трансплантации пациентам с ВН, отвечающим на терапию Г-КСФ и не имеющим признаков надвигающейся злокачественной трансформации.

Лейкемия

Некоторые описания, сделанные до начала применения терапии Г-КСФ, также свидетельствуют о том, что у пациентов с ВН имеется риск развития лейкемической трансформации [16, 17]. Были описаны 5 пациентов с ВН, у которых развилась лейкемия до начала терапии Г-КСФ [18]. Однако неизвестно, приведет ли увеличение выживаемости этих пациентов при использовании Г-КСФ к проявлению более высокого риска лейкемогенеза в этой популяции. Общая частота перехода в МДС/ОМЛ (острая миелобластная лейкемия) составляет 11,5% для больных ВН со средним сроком катамнеза приблизительно 5–6 лет [19]. Лейкемическая трансформация развивается и у пациентов с аутосомно-доминантным (с мутациями *ELA2*) и аутосомно-рецессивным (с мутациями *HAX1*) типом наследования ВН.

Международный регистр пациентов с тяжелой хронической нейтропенией (Severe Chronic

Neutropenia International Registry; SCNIR) недавно представил более подробное описание первых 374 пациентов с ВН (зарегистрированных в 1987–2000 гг.), находящихся на длительной терапии Г-КСФ для идентификации риска лейкемической трансформации [15]. Риск МДС/ОМЛ значительно возрастает на терапии Г-КСФ, с 2,9% в год после 6 лет до 8,0% в год после 12 лет наблюдения. Кумулятивная частота МДС/ОМЛ составила 21% после 10 лет наблюдения (рис. 1). Вызывает интерес то, что риск развития

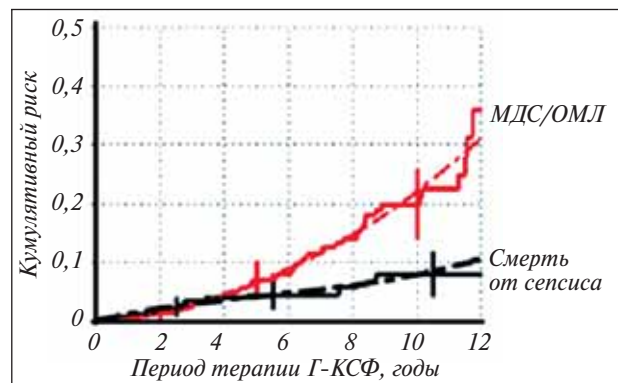


Рис. 1. Кумулятивный риск развития МДС/ОМЛ и смерти от сепсиса у пациентов с ВН [15]

МДС/ОМЛ повышается при увеличении дозы Г-КСФ. У пациентов с плохим ответом, которым требуется более 8 мкг/кг/сут Г-КСФ, кумулятивный риск развития МДС/ОМЛ составил 40% после 10 лет наблюдения по сравнению с 11% у больных с хорошим ответом [15]. Эти данные были интерпретированы таким образом, что плохой ответ на Г-КСФ определяет «группу риска» в популяции пациентов с ВН и является предиктором неблагоприятного исхода.

Трансформация в МДС/ОМЛ у пациентов с ВН оказалась ассоциирована с наличием одной или более клеточных генетических аномалий, например, моносомии 7, мутаций *RAS*, трисомии 21 или мутаций гена рецептора Г-КСФ (Г-КСФР), обнаружение которых может быть полезным для идентификации подгрупп пациентов с высоким риском развития МДС/ОМЛ. Интересно, что в клетках костного мозга почти 80% больных ВН с трансформацией в МДС/ОМЛ выявляются точечные мутации гена Г-КСФР, приводящие к усечению С-концевой цитоплазматической области рецептора, которая является критической для передачи сигналов созревания [18, 20–26].

В одном из недавних сообщений была выдвинута гипотеза о связи между применением Г-КСФ и развитием моносомии 7 у пациентов с ВН [27] и показано, что клетки с моносомией 7 аномально чувствительны к высоким концентрациям Г-КСФ и использование Г-КСФ приводит к экспансии предсуществующего клона с моносомией 7.

Развитие МДС/ОМЛ — это многоступенчатый процесс, характеризующийся рядом клеточных генетических изменений, свидетельствующих о гене-

тической предрасположенности к злокачественной трансформации. Влияет ли Г-КСФ на эту предрасположенность и каким образом это происходит, остается неясным; кроме того, нет исторического контроля для сравнения и решения этой проблемы. Тем не менее длительная терапия фармакологическими дозами Г-КСФ может вызывать геномную нестабильность в связи с повышением давления при клеточном делении и репликации ДНК. Кроме того, Г-КСФ может приводить к преимущественному вторичному росту предсуществующего клеточного клона с мутациями в гене Г-КСФР [27].

Приобретенные мутации в гене Г-КСФР

Среди больных ВН, у которых развилась лейкемия, исследованных на сегодняшний день,

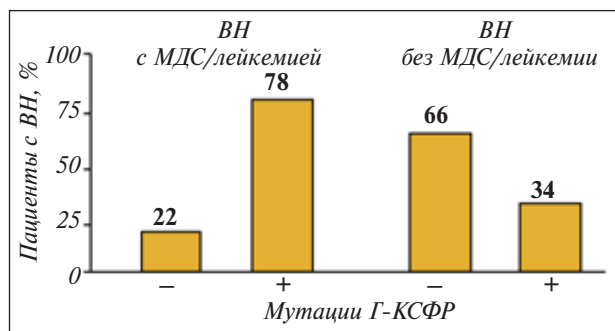


Рис. 2. Доля пациентов с наличием и отсутствием мутаций гена Г-КСФР среди больных ВН с развившейся (или нет) МДС/лейкемией [18]

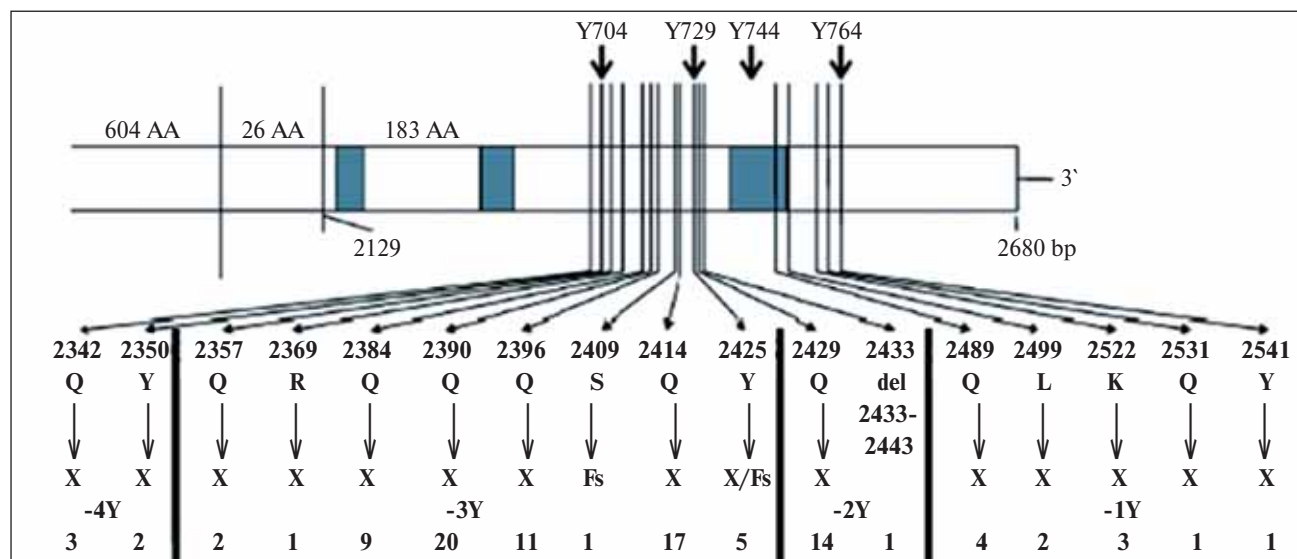


Рис. 3. Локализация приобретенных мутаций в гене Г-КСФР, ассоциированных с развитием лейкемии у больных ВН, леченных Г-КСФ [18]

приобретенные мутации гена Г-КСФР присутствуют почти у 80% (рис. 2) [18, 20–26, 28], что свидетельствует о важной роли этих мутаций в лейкемогенезе. У пациентов, у которых не развилась лейкемия, частота выявления этих мутаций значительно ниже (приблизительно 30%). Мутации рецептора локализуются преимущественно в 17 различных нуклеотидных позициях между нуклеотидами 2342 и 2541 гена Г-КСФР (рис. 3), кодирующими критическую область в пределах цитоплазматической части белка Г-КСФР, содержащей 4 остатка тирозина. Большая часть мутаций приводит к потере 2, 3 или даже 4 тирозиновых остатков, которые являются важным местом для прикрепления SH2-содержащих сигнальных молекул и вовлечены в дифференцировку миелоидных клеток [29]. Мутации Г-КСФР до сих пор никогда не обнаруживали при рождении, что говорит о том, что они, по-видимому, не ответственны за развитие нейтропении, а появляются в течение

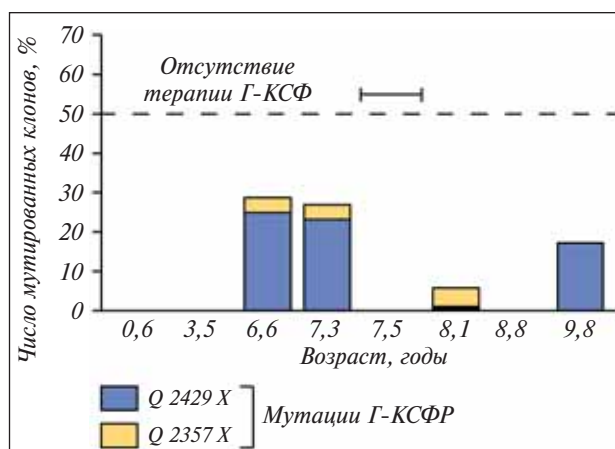


Рис. 4. Выявление мутаций гена Г-КСФР у пациентов на фоне терапии Г-КСФ [18]

жизни, наиболее вероятно в связи с геномной нестабильностью. Примечательно, что существуют пациенты с мутациями Г-КСФР, которые потеряли «мутированный» клон после прекращения вве-

дения Г-КСФ и у которых отмечена повторная экспансия этого клона после возобновления терапии Г-КСФ (рис. 4) [18, 30]. Эти данные документируют связь между появлением клеточных клонов, несущих мутации Г-КСФР, и терапией Г-КСФ. Аномальные сигналы мутированного Г-КСФР могут быть объяснены, по крайней мере отчасти, повышением соотношения активации STAT5/STAT3 [31] или потерей негативных регуляторов типа SOCS3 [31] или Src киназ [32].

Временной интервал между обнаружением мутации(й) Г-КСФР и развитием лейкемии значительно варьирует. У некоторых пациентов мутации гена Г-КСФР присутствуют только в лейкоэмических клетках. У других одиночные или множественные мутации гена Г-КСФР выявляются за несколько лет до лейкоэмической трансформации [18, 26]. У большинства больных мутации гена Г-КСФР затрагивают только один аллель. По этой причине

анализ Г-КСФР не может быть использован для диагностики лежащего в основе заболевания, но полезен для скрининга риска роста прелейкемических клеточных клонов и явной лейкемии. Интересно, что у пациентов с ВН, у которых обнаружены мутации Г-КСФР, может развиваться не только ОМЛ, но также острая лимфобластная и хроническая миеломоноцитарная лейкемия [18, 28, 33].

Заключение

Использование Г-КСФ остается терапией 1-й линии для большинства пациентов с ВН. ТГСК от НЛА-идентичного сиблинга является опцией для пациентов, рефрактерных к Г-КСФ. У больных с идентифицированными приобретенными мутациями Г-КСФР риск развития лейкемии увеличивается с 20 до 80%. Пациентам, у которых развивается моносомия 7, другие значимые хромосомные aberrации или МДС/лейкемия, ТГСК должна проводиться немедленно.

Л и т е р а т у р а

- Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1956;45:1—78.
- Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis: a review with presentation of ten new cases. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:362—8.
- Rappeport J., Parkman R., Newburger P. et al. Correction of infantile granulocytosis (Kostmann syndrome) by allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 1980;68:605—9.
- Souza L., Boone T., Gabrilove J. et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986;232:61—5.
- Bonilla M., Gillio A., Ruggerio M. et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* 1989;320:1574—80.
- Bonilla M., Dale D., Zeidler C. et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994;88:723—30.
- Freedman M.H. Safety of long-term administration of granulocyte colony-stimulating factor for severe chronic neutropenia. *Curr Opin Hematol* 1997;4:217—24.
- Welte K., Dale D. Pathophysiology and treatment of severe chronic neutropenia. *Ann Hematol* 1996;72:158—65.
- Welte K., Boxer L. Severe chronic neutropenia: Pathophysiology and therapy. *Semin Hematol* 1997;34:267—78.
- Welte K., Zeidler C., Dale D.C. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2006;43:189—95.
- Zeidler C., Welte K., Barak Y. et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 2000;95:1195—8.
- Bux J., Behrens G., Jaeger G., Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181—6.
- Dale D., Bonilla M., Davis M. et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81:2496—502.
- Welte K., Zeidler C., Reiter A. et al. Differential effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 1990;75:1056—63.
- Rosenberg P.S., Alter B.P., Bolyard A.A. et al. Severe Chronic Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107(12):4628—35.
- Gilman P., Jackson D., Guild H. Congenital agranulocytosis: prolonged survival and terminal acute leukemia. *Blood* 1971;36:576—85.
- Rosen R., Kang S. Congenital agranulocytosis terminating in acute myelomonocytic leukemia. *J Pediatr* 1979;94:406—8.
- Germeshausen M., Ballmaier M., Welte K. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis — results of a long-term survey. *Blood* 2007;109(1):93—9.
- Zeidler C., Boxer L., Dale D.C. et al. Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol* 2000;109:490—5.
- Dong F., Russel K.B., Tidow N. et al. Mutations in the gene for the granulocyte-colony stimulating factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *N Engl J Med* 1995;333:487—93.
- Tidow N., Pilz C., Teichmann B. et al. Clinical relevance of point mutations in the cytoplasmic domain of the granulocyte-colony stimulating factor gene in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 1997;88:2369—75.
- Bernard T., Gale R., Evans J. et al. Mutations of the granulocyte-colony stimulating factor receptor in patients with severe congenital neutropenia are not required for transformation to acute myeloid leukaemia and may be a bystander phenomenon. *Br J Haematol* 1998;101:141—9.
- Cassinat B., Bellanne-Chantelot C., Notz-Carrere A. et al. Screening for G-CSF receptor mutations in patients with secondary myeloid or lymphoid transformation of severe congenital neutropenia. A report from the French neutropenia register. *Leukemia* 2004;18:1553—5.
- Donadieu J., Leblanc T., Meunier B. et al. on behalf of the French Severe Chronic Neutropenia study group. Analysis of risk factors for myelodysplasia/leukemia and infectious death among patients with congenital neutropenia: experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005;90:45—53.
- Papadaki H.A., Kosteas T., Gemetzi C. et al. Acute myeloid/NK precursor cell leukemia with trisomy 4 and a novel point mutation in the extracellular domain of the G-CSF receptor in a patient with chronic idiopathic neutropenia. *Ann Hematol* 2004;83:345—8.
- Tschan C.A., Pilz C., Zeidler C. et al. Time course of increasing numbers of mutations in the granulocyte colony-stimulating factor receptor gene in a patient with congenital neutropenia who developed leukemia. *Blood* 2001;97:1882—4.
- Sloand E.M., Yong A.S., Ramkissoon S. et al. Granulocyte colony-stimulating factor preferentially stimulates proliferation of monosomy 7 cells bearing the isoform IV receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:14483—8.
- Germeshausen M., Schulze H., Kratz C. et al. An acquired G-CSF receptor mutation results in increased proliferation of CMMML cells from a patient with severe congenital neutropenia. *Leukemia* 2005;19:611—7.
- Hermans M.H., van de Geijn G.J., Antonissen C. et al. Signaling mechanisms coupled to tyrosines in the granulocyte colony-stimulating factor receptor orchestrate G-CSF-induced expansion of myeloid progenitor cells. *Blood* 2003;101:2584—90.
- Jeha S., Chan K.W., Aprikan A.G. et al. Spontaneous remission of granulocyte colony-stimulating factor-associated leukemia in a child with severe congenital neutropenia. *Blood* 2000;96:3647—9.
- Van de Geijn G.J., Gits J., Aarts L.H. et al. G-CSF receptor truncations found in SCN/AML relieve SOCS3-controlled inhibition of STAT5 but leave suppression of STAT3 intact. *Blood* 2004;104:667—74.
- Mermel C.H., McLemore M.L., Liu F. et al. Src-family kinases are important negative regulators of G-CSF dependent granulopoiesis. *Blood* 2006;108:2562—8.
- Germeshausen M., Ballmaier M., Schulze H. et al. Granulocyte colony-stimulating factor receptor mutations in a patient with acute lymphoblastic leukemia secondary to severe congenital neutropenia. *Blood* 2001;97:829—30.

ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ И ФУНКЦИЯ ГОНАД У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Л.И. Папуша¹, Д.Н. Балашов^{1,2}, А.Н. Тюльпаков³, Е.В. Скоробогатова^{1,2}, Е.Е. Курникова²,
Ю.В. Скворцова^{1,2}, А.А. Масчан¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава;

²ФГУ Российская детская клиническая больница; ³ФГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Контакты: Людмила Ивановна Папуша ludmila.mur@mail.ru

Исследование посвящено изучению влияния различных режимов кондиционирования на половое развитие и функцию гонад у детей и подростков после трансплантации гематологических стволовых клеток. В исследование было включено 45 больных: 23 пациента с апластической анемией, получивших немиелоаблативное кондиционирование, и 22 — с острым миелобластным лейкозом, развившимся после миелоаблативного кондиционирования. Клиническую оценку полового развития проводили на основании классификации Таннера, лабораторные анализы включали определение уровней гонадотропинов, половых стероидов, антимюллерова гормона и ингибина В. В результате показано, что немиелоаблативные режимы кондиционирования не оказывали негативного воздействия на половое развитие ни у одного из пациентов. У больных, получивших миелоаблативное кондиционирование, зарегистрирована чрезвычайно высокая частота поражения гонад: гипергонадотропный гипогонадизм — у 8 из 12 девочек на фоне резкого снижения функционального резерва яичников у всех пациенток; поражение герминативного эпителия — у 9 из 10 мальчиков.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, нарушение полового развития, режимы кондиционирования, дети

SEXUAL DEVELOPMENT AND GONADS FUNCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION USING DIFFERENT CONDITIONING REGIMES

L.I. Papusha¹, D.N. Balashov^{1,2}, A.N. Tul'pakov³, E.V. Skorobogatova^{1,2}, E.E. Kurnikova², Y.V. Skvortsova^{1,2}, A.A. Maschan¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Russian Children Clinical Hospital, Moscow;

³Endocrinology Research Center, Moscow

Various conditioning regimes influence on sexual development and gonads function in children and adolescent after stem cell transplantation was studied. 45 patients were enrolled in the study: 23 patients with aplastic anemia (AA), who received non-myeloablative conditioning, and 22 patients with acute myeloid leukemia (AML) after myeloablative conditioning. Sexual development was estimated by Tanner classification, laboratory tests included gonadotrophic hormones, sex steroids, antiMullerian hormone and inhibin B level detection. It has been shown that non-myeloablative conditioning does not influence sexual development in any patients. Extremely high frequency of gonads lesion in patients received myeloablative conditioning was registered: hypergonadotrophic hypogonadism in 8 from 12 girls with severe decrease of ovaries functional reserve in all patients; germinal epithelium lesion in 9 from 10 boys.

Key words: hemopoietic stem cell transplantation, sexual development failure, conditioning regimes, children

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в настоящее время является эффективным методом терапии больных с различными гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями.

Несмотря на то что отдаленные результаты трансплантации значительно улучшились, частота развития тяжелых посттрансплантационных осложнений в силу особенностей данного метода терапии по-прежнему остается весьма высокой. В числе поздних осложнений ТГСК заметная роль принадлежит эндокринопатиям, среди которых наиболее часто встречаются гипотиреоз, нарушение функции гонад, бесплодие и нарушения роста [1, 2]. К сожалению, как гематологи, так и другие специалисты, ведущие пациентов после трансплантации, относятся к этим проблемам как ко второстепенным,

удовлетворяясь выполнением главной задачи — излечением пациента от потенциально смертельного заболевания. Способствует такому отношению и то, что в полной мере эндокринологические проблемы проявляются в тот период, когда пациенты уже длительное время находятся на амбулаторном лечении, а зачастую вообще уходят из-под катамнестического наблюдения. Тем не менее высокая частота эндокринопатий, всесторонне ухудшающих качество жизни детей, является веским аргументом для тщательного детального изучения данной проблемы с целью оптимизации профилактических мер и разработки адекватного лечебного алгоритма.

Двумя ключевыми факторами, определяющими вероятность развития эндокринопатий у пациентов, получивших ТГСК, служат интенсивность и состав режимов кондиционирования (РК), а также развитие хронической реакции «трансплантат против

Таблица 1. *Возрастные характеристики пациентов и их число при распределении на группы*

Показатель	АА		ОМЛ	
	М	Ж	М	Ж
Медиана возраста к моменту ТГСК (разброс), годы	12,9 (10–15)	13,2 (7–17)	13,9 (12–16)	12 (8–14)
Медиана возраста на момент обследования (разброс), годы	15,4 (11–20)	16,5 (9,6–21)	16,1 (15–17)	17,2 (12–24)
Число пациентов в подгруппах	11	12	10	12
Общее число пациентов в нозологических группах	23		22	

Таблица 2. *хРТПХ у пациентов после аллогенной ТГСК*

Диагноз	Пол	хРТПХ	
		Локализованная форма (иммуносупрессивная терапия на момент обследования)	Экстенсивная форма
АА	М	4 (–)	
	Ж	1 (–)	1 (–)
ОМЛ	М	2 (–)	1 (+)
	Ж	1 (–)	1 (+)
Всего...		8	3

хозяина» (хРТПХ). РК принято разделять на миелоаблативные и немиелоаблативные. Целью миелоаблативных РК является максимально полное уничтожение как злокачественных клеток, так и здоровых гемопоэтических клеток костного мозга реципиента для эрадикации злокачественного клона и обеспечения стойкого приживления трансплантата. При таких режимах для достижения максимального цитотоксического эффекта используются высокие дозы алкилирующих агентов или γ -облучения, вызывающие выраженную органную, негематологическую токсичность, которая и является дозолимитирующим фактором. При немиелоаблативных РК основной упор делается на максимальную иммуносупрессию при умеренной циторедукции с целью создания оптимальных условий для приживления трансплантата. Дозы миелотоксических препаратов в этих режимах таковы, что экстрамедуллярная токсичность является либо весьма низкой, либо отсутствует вовсе.

Несмотря на то что существует целый ряд работ, посвященных изучению особенностей эндокринологических осложнений у реципиентов ТГСК [3, 4], данные, полученные в более ранних исследованиях, не всегда применимы к пациентам, получающим ТГСК в последние 10 лет. Связано это, в первую очередь, со все более частым использованием современных модифицированных РК и новых препаратов, призванных именно минимизировать негематологическую токсичность.

Цель нашего исследования – сравнительная оценка влияния миелоаблативных и самых «щадящих» немиелоаблативных РК на половое развитие и гонадную функцию детей и подростков после ТГСК, а также анализ факторов риска, ассоциированных с их нарушением. Это необходимо для оптимизации профилактических мер и модификации алгоритмов терапии эндокринологических осложнений.

Материалы и методы

К сожалению, давность некоторых трансплантаций и значительная удаленность большинства пациентов от трансплантационного центра стали причиной, препятствовавшей включению их в исследование, в связи с чем из 209 потенциальных кандидатов для обследования (125 – с острым миелобластным лейкозом – ОМЛ и 84 – с апластической анемией – АА) доступными для анализа оказались лишь 22 пациента с ОМЛ, которым проводились высокоинтенсивные

миелоаблативные РК перед ТГСК, и 23 больных АА, получившие немиелоаблативные РК. Группы пациентов с другими нозологиями не могли быть включены в настоящее исследование в связи с малым их количеством, препятствующим адекватной статистической обработке данных.

Таким образом, в данное исследование вошли 45 пациентов (24 девочки и 21 мальчик) в возрасте от 12 до 25 лет (в среднем 15,5 года) на разных сроках (от 1 до 12 лет) после проведения аллогенной ТГСК. В группу больных АА, получивших немиелоаблативные РК (1-я группа), включено 23 пациента (11 мальчиков и 12 девочек) с приобретенной тяжелой или сверхтяжелой АА, а в группу пациентов с ОМЛ, которым проводились миелоаблативные РК (2-я группа) – 22 больных (10 мальчиков и 12 девочек), табл. 1.

У пациентов с АА в качестве кондиционирования использовали 2 режима: в одном случае – комбинация циклофосфида в суммарной дозе (СД) 100 мг/кг, флударабина в СД 100 мг/м² и анти тимокитарного глобулина – АТГАМ («Пфайзер»; № 013104/01, 01.07.2008) в СД 100 мг/кг; в другом – АТГАМ в СД 90 мг/кг и циклофосфамид в СД 200 мг/кг. У больных ОМЛ применялись несколько химиотерапевтических (ХТ) режимов, где в качестве основных миелоаблативных агентов выступали бусульфид и/или мельфалан (табл. 2, 3). Ни одному из пациентов не проводилось тотального облучения тела

Таблица 3. Возрастные особенности, РК и результаты обследования пациентов женского пола после ТГСК

№	Диагноз	РК	Возраст во время ТГСК (при обследова- нии), годы	Начало менархе, возраст, годы	Стадия по Таннеру	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л	Эстрадиол, пмоль/л	АМГ, нг/мл	Функция яичников
1	АА	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	11 (12,5)		B3P2	3,67	5,2	187		N
2	АА	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	11 (15)	12	B5P5	3	5,9		6,2	N
3	АА	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	17 (20)	13	B5P5	4,8	5,2	251	2	N
4	АА	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	12 (16)	13	B5P5	9	6,8	141	5,3	N
5	АА	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	14 (19)	13	B5P5	2,6	8,6	88	2	N
6	АА	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	17 (19)	14	B5P5	4,1	4,41	618	2,1	N
7	АА	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	15 (17)	12	B5P5	12,9	4,9	295	3,1	N
8	АА	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	7 (10,5)		B2P2	2	5,6	106		N
9	АА	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	15 (18)	13	B5P5	2,8	1,6	598	2	N
10	АА	ЦФ 200 мг/кг; АТГАМ 90 мг/кг	19 (25)	13	B5P5	3,1	2,8	496	2,1	N
11	АА	ЦФ 200 мг/кг; АТГАМ 90 мг/кг	7 (15)	12	B5P5	6,4	2,5		2,2	N
12	АА	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	15 (19)	13	B5P5	5,1	4,2		2,1	N
13	ОМЛ	Бу 16 мг/кг; Флу 150 мг/м ² , Ме 180 мг/м ²	12 (14)		B3P3	15	20		0,02	Гипо
14	ОМЛ	Бу 16 мг/кг; Флу 150 мг/м ² , Ме 140 мг/м ²	12 (24)		B5P5	50	120		0	Гипо
15	ОМЛ	Бу 16 мг/кг; ЦФ 120 мг/кг	11 (23)		B5P5	55	178		0	Гипо
16	ОМЛ	Бу 16 мг/кг; ЦФ 120 мг/кг	14 (24)		B5P5	20,4	116		0	Гипо
17	ОМЛ	Бу 16 мг/кг; ЦФ 150 мг/кг	8 (13,5)		B2P1	18,8	56,7	24,8		Гипо
18	ОМЛ	Бу 16, ЦФ 120, Ме 140	13 (20)	12	B5P5	4,4	5,4	102	0,6	N
19	ОМЛ	Бу 16 мг/кг; ЦФ 120 мг/кг; Ме 140 мг/м ²	14 (17)	12	B5P5	48,8	57,4	10,9	0	Гипо

Продолжение табл. 3

№	Диагноз	РК	Возраст во время ТГСК (при обследо- вании), годы	Начало менархе, возраст, годы	Стадия по Таннеру	ЛГ, ЕД/л	ФСГ, ЕД/л	Эстрадиол, пмоль/л	АМГ, нг/мл	Функция яичников
20	ОМЛ	Флу 150 мг/м ² , АРА-Ц 8 г/м ² , Ме 180 мг/м ²	16 (18)	14	B5P5	8,4	4,4	193	0,2	
21	ОМЛ	Флу 120 мг/м ² , АРА-Ц 8 г/м ² , Ме 180 мг/м ²	10 (15)	13	B5P5	5	5,3		0,3	
22	ОМЛ	Флу 120 мг/м ² , АРА-Ц 8 г/м ² , Ме 180 мг/м ²	14 (15)	13,5	B5P5	3,1	3,8	204	0,5	
23	ОМЛ	Флу 120 мг/м ² , АРА-Ц 8 г/м ² , Ме 180 мг/м ²	15 (21)	13	B5P5	6,7	6,1	90	0,8	
24	ОМЛ	Флу 120 мг/м ² , АРА-Ц 8 г/м ² , Ме 180 мг/м ²	11,5 (13)	—	B2P2	25,4	45,6	57	0	Гипо

Примечание. Здесь и в табл. 4: Бу — бусульфид; ЦФ — циклофосфан; Флу — флуларабин; АТГАМ — иммуноглобулин антигитотропных гормонов; АРА-Ц — цитозин-арабинозид; Ме — мелифалан; N — норма; Гипо — гипогонадизм; Р — развитие ооогенеза; В — развитие молочных желез.

(ТОТ). Все больные с ОМЛ перед ТГСК получали ХТ по стандартным протоколам, где в качестве базисных ХТ-агентов применялись этопозид, антрациклины и высокие дозы цитозин-арабинозида. Пациенты с АА, имевшие родственного HLA-идентичного донора, получали ТГСК без проведения предшествующей иммуносупрессивной терапии. Из 11 пациентов с хРТГПХ (8 — с ограниченной формой, 3 — с экстенсивной) на момент обследования иммуносупрессивную терапию получали 2 больных экстенсивной хРТГПХ (девочка и мальчик с ОМЛ).

Клиническую оценку стадии полового созревания проводили на основании классификации Таннера [1], где I стадия соответствует допубертатному уровню полового созревания, а V стадия — половозрелому уровню. Кроме лобкового оволосения, у девочек оценивали степень развития молочных желез, у мальчиков — гениталий. Дополнительно у мальчиков фиксировали объем яичек с помощью тестикулометра Прадера, а у девочек документировали возраст менархе и регулярность менструального цикла.

Лабораторные исследования включали определение концентрации гонадотропных гормонов (лютеинизирующего — ЛГ и фолликулостимулирующего — ФСГ) и половых стероидов (тестостерона у мальчиков и эстрадиола у девочек). У мальчиков нормальным показателем ЛГ считали 2,2–11,1 ЕД/л, а ФСГ 1,6–9,7 ЕД/л; у девочек 2,6–12,1 и 2–11,6 ЕД/л соответственно. Также с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) у девочек осуществлялось исследование концентрации антимюллерова гормона (АМГ) — маркера овариального резерва (референсные значения 2,1–7,3 нг/мл), а у мальчиков — показателя ингибина В — маркера сперматогенеза (референсные значения 125–225 пг/мл).

Результаты

1-я группа. Из 12 девочек, которым была проведена ТГСК по поводу АА, к началу эндокринологического обследования регулярный менструальный цикл был зафиксирован в 10 случаях у пациенток с V стадией полового созревания по классификации Таннера; у 1 девочки определялась III стадия полового развития, а у 1 — половое созревание началось после ТГСК и на данный момент соответствует II стадии. У всех пациенток на момент обследования уровни исследуемых гормонов соответствовали нормальным возрастным показателям: среднее значение ЛГ составило 5 (разброс 2–11,9) ЕД/л, ФСГ — 5,3 (1,5–8,6) ЕД/л, эстрадиола — 285,5 (88–618) пмоль/л. Уровни АМГ у пациенток с регулярным менструальным циклом также были в пределах нормы (1,3–6 нг/мл), что свидетельствует о нормальном овариальном резерве.

Из 11 мальчиков с АА 8 достигли IV–V стадии полового созревания по Таннеру к моменту эндокринологического обследования, а 3 пациента вступили в пубертат после ТГСК и на данный момент их половое развитие соответствует II стадии по Таннеру. Ни у одного из 11 мальчиков с АА не было выявлено лабораторных и клинических признаков нарушений полового развития, а уровни гормонов находились в пределах нормальных значений: среднее значение ЛГ составило 2,4 (разброс 1,1–4,14) ЕД/л, ФСГ — 3,4

(1,2–10) ЕД/л, тестостерона – 13,6 (6,6–18,1) нмоль/л. Уровни ингибина В у всех больных этой группы были в пределах возрастной нормы (125–225 пг/мл).

2-я группа. В связи с тем что у пациентов с ОМЛ имелись различия в используемых режимах кондиционирования, мы стратифицировали больных в этой группе в зависимости от используемого базисного миелоаблативного агента (бусульфан или мельфалан).

Из 12 пациентов, которым было проведено миелоаблативное кондиционирование, 7 девочек получили бусульфан (СД 16 мг/кг) в качестве базисного препарата. На момент ТГСК 2 девочки были допубертатного возраста, остальные вступили в пубертат, причем 3 из них имели регулярный менструальный цикл. После ТГСК у всех 7 девочек развился гипергонадотропный гипогонадизм: аменорея, высокие уровни гонадотропинов (среднее значение ЛГ составляло 31,3 ЕД/л, разброс 18,8–59,3 ЕД/л; ФСГ – 50,9 ЕД/л, разброс 45,6–89,2 ЕД/л), низкий эстрадиол – 55 (10,9–80,2) пмоль/л. Все пациентки, кроме одной, получали заместительную гормональную терапию (ЗГТ) препаратами половых гормонов. У 1 больной терапия была временно отложена в связи с выраженной задержкой роста и отставания костного созревания на фоне высокодозной терапии глюкокортикоидами, необходимой для лечения хРТПХ. У всех девочек выявлены предельно низкие уровни АМГ (0–1 нг/мл), что свидетельствовало о крайне низком овариальном резерве. У 1 пациентки отмечалось восстановление регулярного менструального цикла после 1 года ЗГТ на фоне низкого овариального резерва с учетом низкого уровня АМГ (0,6 нг/мл) и малого количества антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

У 5 пациенток в качестве основного миелоаблативного агента был использован мельфалан в дозе 180 мг/кг. На момент ТГСК 1 девочка была допубертатного возраста, остальные вступили в пубертат и у 3 – имелся регулярный менструальный цикл. К моменту начала обследования у 1 девушки выявлен гипергонадотропный гипогонадизм (ЛГ – 25,4 ЕД/л, ФСГ – 45,6 ЕД/л), а у 4 – регулярный менструальный цикл и нормальные уровни гонадотропинов (ЛГ, ФСГ <10 ЕД/л). Однако при исследовании уровня АМГ у всех пациенток отмечено его уменьшение (0–0,8 нг/мл), что свидетельствует о резком снижении функционального резерва яичников.

При обследовании мальчиков, получивших ТГСК по поводу ОМЛ, было документировано повышение уровня ФСГ (среднее значение – 16,3, разброс 13,4–29,5 ЕД/л) у 9 из 10 пациентов. У 1 мальчика в этой группе была экстенсивная хРТПХ, по поводу которой он получал иммуносупрессивную терапию, при обследовании все показатели были в норме. Также у этих пациентов зафиксировано снижение уровня ингибина В (разброс 0–38,1 пг/мл).

Это является косвенным признаком снижения фертильности, так как в большинстве случаев отражает повреждение герминативного эпителия. Все мальчики в данной подгруппе имели IV–V стадию полового созревания по Таннеру. Кроме того, у 3 пациентов определялся уменьшенный объем яичек – 12 мл, что также является одним из признаков поражения герминативного эпителия. Уровни тестостерона у всех подростков соответствовали нормальным значениям (среднее значение – 20,5 нмоль/л, разброс 9–33 нмоль/л). Содержание ЛГ в сыворотке крови также находилось в нормальных возрастных пределах у всех пациентов (среднее значение – 6,7 ЕД/л, разброс 3,4–9,9 ЕД/л). Лишь у 1 больного уровень ЛГ отличался от нормы (15,7 ЕД/л), однако уровень тестостерона соответствовал возрасту, что являлось косвенным признаком субклинического поражения клеток Лейдига. Подробно результаты исследования представлены в табл. 3 и 4.

Обсуждение

Несмотря на то что в настоящее время в нашей клинике проведено более 450 ТГСК у детей с различными заболеваниями, лишь 2 нозологические группы (ОМЛ и АА), состоящие из достаточного для статистической обработки числа пациентов, доступны для анализа данных в контексте данного исследования.

Это связано прежде всего с большим спектром патологий, многие из которых нередко встречались лишь у небольшого числа пациентов (вплоть до единичных наблюдений), а особенности течения заболеваний в каждом конкретном случае часто являлись причиной возникновения различий в проводимой подготовительной терапии, даже в контексте одной патологии. Нельзя также не учитывать отличия в проводимой терапии у ряда больных в пределах одного заболевания, что было обусловлено коммерциализацией новых препаратов и разработкой более совершенных технологических методик. Эти факторы служили основанием для внедрения альтернативных подходов к проводимой подготовительной ХТ.

Цитотоксическая ХТ может вызвать длительное или перманентное поражение герминативного эпителия яичек у лиц мужского пола, что является причиной развития олиго- или азооспермии, а также приводит к повышению уровня ФСГ и уменьшению объема тестикул [5]. По данным различных авторов, эта проблема варьирует в широких пределах (от 10 до 90%) и зависит от вариантов используемых РК [6]. Наиболее тяжелый токсический эффект описан при применении в кондиционировании комбинации бусульфана и циклофосфамида [7].

По нашим сведениям, у 9 из 10 мальчиков с ОМЛ, получивших в РК бусульфан в дозе 16 мг/кг, были выявлены признаки изолированного поражения герминативного эпителия, а именно: высокий уровень ФСГ (>12 мЕД/л), низкие уровни ингибина В (0–38,1 пг/мл) и уменьшенный объем тестикул

Таблица 4. Возрастные особенности, РК и результаты обследования пациентов мужского пола после ТГСК

№	Диагноз	Возраст во время ТГСК (при обследо- вании), годы	РК	Стадия по Таннеру	Объем яичек	ЛГ, ЕД/л	Ингибин В, нг/мл	ФСГ, ЕД/л	Тестостерон, нмоль/л	Функция герминативного эпителия
1	АА	13 (15)	Флу 150 мг/м ² , АТГАМ 150 мг/кг	G5P5	20	1,8	120	2,7	18,1	N
2		14 (20)	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	G5P5	20	3,3	250	2,2	16,3	N
3		13 (17)	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	G5P5	20	4,14	141	3,39	16,5	N
4		15 (18)	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	G5P5	20	2,21	202	2,27	9,2	N
5		10 (12)	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	G2P2	10	1,1	225	1,2		N
6		10 (12,5)	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	G2P2	12	2	190	2	8,4	N
7		11 (14)	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	G4P4	15	2	220	2,3	10,5	N
8		12 (13)	ЦФ 100 мг/кг; Флу 100 мг/м ² , АТГАМ 100 мг/кг	G2P2	12	2,9	225	2	6,6	N
9		16 (18)	ЦФ 200 мг/кг; Флу 100 мг/м ²	G5P5	20	9,2	240	2,8	21,5	N
10		13 (14)	ЦФ 200 мг/кг; АТГАМ 90 мг/кг	G4P4	20	1,7	191	1,9	15	N
11		14 (16)	ЦФ 200 мг/кг; АТГАМ 90 мг/кг	G5P5	20	3,2	125	10	16	N
12	ОМЛ	16 (17)	Бу 16 мг/кг; Флу 150 мг/м ² , Me 140 мг/м ²	G5P5	20	3,4	14,6	11	33	Дисф
13		18 (19)	Бу 16 мг/кг; Флу 150 мг/м ² , Me 180 мг/м ²	G5P5	20	4,4	35,29	23,6	17,4	Дисф
14		14 (15,4)	Бу 16 мг/кг; Флу 150 мг/м ² , Me 140 мг/м ²	G5P5	15	9,9	38,1	11,5	22,7	Дисф
15		15 (16)	Бу 16 мг/кг; Флу 150 мг/м ² , Me 140 мг/м ²	G5P5	15	15,7	19,2	14,4	17,2	Дисф
16		13 (14)	Флу 120 мг/м ² ; АРА-Ц 8 г/м ² , Me 180 мг/м ²	G4P4	15	3,5	17,3	12,7	8,4	Дисф
17		14 (15)	Флу 100 мг/м ² ; АРА-Ц 8 г/м ² , Me 180 мг/м ²	G5P5	12	8	17,15	20	26,4	Дисф

Продолжение табл. 4

№	Диагноз	Возраст во время ТГСК (при обследо- вании), годы	РК	Стадия по Таннеру	Объем яичек	ЛГ, ЕД/л	Ингибин В, нг/мл	ФСГ, ЕД/л	Тестостерон, нмоль/л	Функция герминативного эпителия
18		12 (14)	Бу 16, ЦФ 120, Ме 140	G4P4	20	5,5	15,49	13,4	19,4	Дисф
19		15 (17)	Флу 120 мг/м ² , АРА-Ц 8 г/м ² , Ме 180 мг/м ² , АПАМ 90 мг/кг	G5P5	12	7,1	0	29,5	16,9	Дисф
20		17 (19)	Бу 16, ЦФ 150, АТГ	G5P5	20	8,4	173	4,6	20,4	N
21		12 (15)	Бу 16 мг/кг, ЦФ 120 мг/кг, Ме 140 мг/м ²	G5P5	12	3,6	20	16,3	10,5	Дисф

Примечание. Дисф – дисфункция; G – стадии развития гениталий у мальчиков.

($n=3$), не соответствующий стадии полового созревания. В то же время у пациентов с АА, получивших циклофосфамид в дозе 100 мг/кг в качестве основного гонадотоксичного препарата, данных, подтверждающих наличие поражения герминативного эпителия, не обнаружено, что было подтверждено нормальными значениями уровней ФСГ и ингибина В. Ингибин В является маркером сперматогенеза и особенно полезен при проведении оценки фертильности у подростков, исследование спермограммы которых представляет сложности. Он секретируется в семенных канальцах клетками Сертоли и участвует в регуляции синтеза ФСГ гипофизом по принципу отрицательной обратной связи [8]. По данным ряда исследований, использование гонадотоксичных препаратов приводит к снижению концентрации ингибина В, что отражает нарушение процессов сперматогенеза (олиго- или азооспермия) [9]. Нарушения продукции тестостерона не зафиксировано ни в одном случае, что подтверждает результаты ряда исследовательских групп, доказавших устойчивость клеток Лейдига к цитостатической терапии [10, 11]. По данным J.E. Sanders и соавт. [12], функция клеток Лейдига сохраняется у большинства мальчиков, получивших кондиционирование с использованием бусульфана и циклофосфамида, несмотря на поражение герминативного эпителия. Есть также данные, демонстрирующие повышение уровня ЛГ на фоне нормального уровня тестостерона [6]. В нашем исследовании повышенный уровень ЛГ (15,7 ЕД/л) зарегистрирован лишь у 1 мальчика с ОМЛ при нормальном уровне тестостерона (17,2 нмоль/л), что по всей видимости соответствует субклиническому поражению клеток Лейдига. В недавнем исследовании показано, что крайне важным является продолжение мониторинга уровня тестостерона в динамике, так как с увеличением срока после проведения ТГСК и увеличением возраста пациента риск развития поражения клеток Лейдига возрастает [6]. По данным ряда исследований, экстенсивная хРТПХ также способна обуславливать нарушение сперматогенеза [7], что, учитывая особенности этого осложнения, может быть результатом либо аутоиммунного поражения, либо аллореактивного Т-клеточного повреждения герминативного эпителия. В нашем исследовании мы не можем сделать выводов о влиянии экстенсивной хРТПХ на сперматогенез, поскольку она была лишь у 1 обследуемого подростка с ОМЛ, у которого поражение герминативного эпителия не выявлено. Имеются сведения о редкой частоте восстановления сперматогенеза как после использования в РК ТОТ, так и после ХТ [13]. Случаи нормального сперматогенеза и рождения детей описаны также у мужчин с ОМЛ, у которых в РК использовали бусульфан и циклофосфамид [14]. Прогностически благоприятными факторами восстановления сперматогенеза у реципиентов ТГСК являются ранний возраст на момент проведения ТГСК, длительный интервал после ее выполнения, а также отсутствие экстенсивной хРТПХ в анамнезе [14]. Пока мы не можем представить информацию о восстановлении функции герминативного эпителия в связи с малым сроком наблюдения за нашими пациентами (1–3 года).

Наиболее гонадотоксичным препаратом в отношении овариогенеза у женщин является бусульфан [2–12, 15] и в меньшей степени – циклофосфамид [16]. Одним из основных факторов, влияющих на вероятность развития гонадотоксичности, является возраст пациенток. Принято считать, что девочки, подвергшиеся ТГСК в допубертатном возрасте (до наступления менархе), имеют хороший прогноз в плане овариогенеза [17], что связано с уменьшением количества примордиальных фолликулов в яичниках с возрастом. Однако, по данным отдельных исследовательских групп, некоторые алкиляторы (например,

бусульфан) вызывают поражение яичников независимо от возраста пациентов [15, 18]. В нашем исследовании гипогонадизм развился у 100% девочек, получивших бусульфан в дозе 16 мг/кг независимо от возраста на момент проведения ТГСК.

Данные о роли циклофосфамида в развитии гонадотоксичности у девочек противоречивы и нуждаются в уточнении [19–21]. Ни у одной из 12 пациенток, получивших кондиционирование, где базовым препаратом являлся циклофосфамид в суммарных дозах 100 или 200 мг/кг, при обследовании в сроки от 1 года до 6 лет после ТГСК не выявлено патологии яичников, что коррелирует с большинством ранее опубликованных исследований.

Следует принимать во внимание, что роль мельфалана в поражении функции гонад у пациентов, учитывая различия в результатах ряда исследовательских групп, выяснена не до конца [22]. В нашем исследовании у 3 мальчиков с ОМЛ, получивших в РК мельфалан в дозе 180 мг/м², зафиксировано поражение герминативного эпителия, а из 5 девочек с ОМЛ, также получивших мельфалан в дозе 180 мг/м², у 1 выявлен гипергонадотропный гипогонадизм, тогда как у остальных регистрировалось резкое снижение овариального резерва (низкие уровни АМГ) на фоне регулярного менструального цикла и при нормальном уровне гонадотропинов. Данные результаты являются в известной степени обескураживающими, поскольку на основании некоторых публикаций, касающихся фертильности женщин, получивших кондиционирование высокими дозами мельфалана [22, 23], мы разрабатывали мельфалансодержащие РК именно с целью сохранения функции гонад у девочек с ОМЛ промежуточного риска. Для оценки потенциала фертильности необходимо проведение дальнейших исследований в динамике, поскольку 1 из пациенток во 2-й ремиссии ОМЛ, получившая кондиционирование с высокими дозами мельфалана перед аутоТГСК, через 13 лет родила здоровых близнецов после неосложненной беременности.

Необходимо также отметить роль АМГ в оценке функции яичников у пациенток после ТГСК. АМГ относится к классу трансформирующих факторов роста; он секретируется гранулезными клетками преантральных и антральных фолликулов и отражает величину пула примордиальных фолликулов [24]. Экспрессия АМГ в яичнике плода начинается в конце III триместра беременности, едва регистрируется при рождении, а максимальное ее значение определяется после достижения половой зрелости. Скорее всего, АМГ в женской гонаде функционально активен в период перехода от фолликула в состоянии покоя к растущему фолликулу. Уровень АМГ не меняется в течение менструального цикла женщины и не зависит от уровня других биохимических маркеров. С возрастом число при-

мордиальных, преантральных и маленьких антральных фолликулов сокращается и содержание АМГ уменьшается [13]. Таким образом, уровень АМГ является надежным маркером для определения овариального резерва у женщины. Поскольку АМГ продуцируется не только антральными фолликулами, но и более мелкими преантральными, которые не всегда можно визуализировать при УЗИ, определение содержания этого гормона является более надежным маркером овариального резерва, чем оценка количества антральных фолликулов при трансвагинальном УЗИ, тем более, что его выполнение не всегда возможно у девочек-подростков. Нами выявлено значительное снижение уровня АМГ не только у пациенток с гипергонадотропным гипогонадизмом, но также и у тех девушек, которые имели регулярный менструальный цикл и нормальные уровни гонадотропинов. Таким образом, диагностированное нами субклиническое поражение яичников еще раз подтвердило ценность исследования АМГ в сыворотке крови, что, несомненно, является более точной методикой для верификации состояния овариального резерва.

Пациентам женского пола с гипергонадотропным гипогонадизмом как правило проводится ЗГТ с целью восстановления нормального менструального цикла, а также для нормализации обменных процессов, обеспечивающих минерализацию костной ткани. Обычно при отсутствии вторичных половых признаков или недостаточном их развитии назначаются малые дозы эстрогенов с последующим переходом на циклическую терапию с использованием комбинированных эстроген-прогестагеновых препаратов. В связи с имеющейся возможностью восстановления функции яичников существуют рекомендации о регулярном выполнении пауз в проводимой терапии (сроком от 2 до 6 мес), что необходимо для адекватной оценки функции яичников, причем первый перерыв следует делать спустя 1 год после осуществления ТГСК [6, 13, 21]. Известно также, что время, необходимое для восстановления функции яичников, зависит от варианта используемого РК. В нашем исследовании у всех девочек 1-й группы, получивших циклофосфамид в РК, менструальный цикл восстановился в течение 2–3 мес после проведения ТГСК. На сегодняшний день восстановление функции яичников выявлено только у 1 пациентки с гипергонадотропным гипогонадизмом.

Заключение

Несмотря на то что недостаточное число обследованных пациентов пока не позволяет сделать однозначных умозаключений и выводов, очевидно, что терапия больных, получающих ТГСК, не может проводиться без учета особенностей негематологической токсичности. Современные методы обследования пациентов дают возможность адекватно

верифицировать гонадотоксические осложнения, что, безусловно, является чрезвычайно важной составляющей эффективной терапии, позволяющей

обеспечить адекватное качество жизни потенциально курабельных пациентов онкогематологического профиля.

Л и т е р а т у р а

1. Shalet S.M., Brennan B.M.D. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol* 2002;118:58P66.
2. Cohen A., Bekassy A.N., Gaiero A. et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:43—8.
3. Kolb H.J., Bender-Gotze C. Late complications after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:61—72.
4. Legault L., Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1999;3:60—6.
5. Sklar C.A., Kim T.H., Ramsay N.K. Testicular function following bone marrow transplantation performed during or after puberty. *Cancer* 1984;53:1498—501.
6. Wallace H., Green D. Late effects of childhood cancer. London: Arnold, 2004.
7. Grigg A.P., McLachlan R., Zaja J., Szer J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1089—95.
8. Lähteenmäki P.M., Toppa J., Ruokonen A. et al. Low serum inhibin B concentrations in male survivors of childhood malignancy. *Eur J Cancer* 1999;35:612—9.
9. Van Beek R.D., Smit M., van den Heuvel-Eibrink M.M. et al. Inhibin B is superior to FSH as a serum marker for spermatogenesis in men treated for Hodgkin's lymphoma with chemotherapy during childhood. *Hum Reprod* 2007;22(12):3215—22.
10. Bramsig J.H., Heimes U., Heiernann E. et al. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. *Cancer* 1990;65:1298—302.
11. Michel G., Socie G., Gebhard F. et al. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation—a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol* 1997;15:2238—46.
12. Sanders J.E., the Seattle Marrow Transplant Team. The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. *Semin Haematol* 1991;28:244—9.
13. Liu J., Malhotra R., Voltarelli J. et al. Ovarian recovery after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:1—4.
14. Rovo A., Tichelli A., Passweg J.R. et al. Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in association with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. *Blood* 2006;108:1100—5.
15. Afify Z., Shaw P.J., Clavano-Harding A., Cowell C.T. Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukaemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1087—92.
16. Salooja N., Szydlo R.M., Socie G. et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: A retrospective survey. *Lancet* 2001;358:271—6.
17. Matsumoto M. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch Dis Child* 1999;80:452—4.
18. Teinturier C., Hartmann O., Valteau-Couanet D. et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:989—94.
19. Sanders J.E., Hawley J., Levy W. et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3045—52.
20. Sanders J.E. Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:223—7.
21. Thibaud E., Rodrigues-Macias K., Trivin C. et al. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:287—90.
22. Singhal S., Powles R., Treleaven J. et al. Melphalan alone prior to allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for hematologic malignancies: alloengraftment with potential preservation of fertility in women. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:1049—55.
23. Jackson G.H., Wood A., Taylor P.R. et al. Early high dose chemotherapy intensification with autologous bone marrow transplantation in lymphoma associated with retention of fertility and normal pregnancies in females. Scotland and Newcastle Lymphoma Group, UK. *Leuk Lymphoma* 1997;28(1—2):127—32.
24. De Vet A., Laven F.H., Themmen A.P., Fauser B.C. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357—62.

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОАНАЛОГА ФИЛГРАСТИМА (ЛЕЙКОСТИМ®) ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ

Н.Ю. Шиповская¹, Е.В. Самочатова¹, О.Б. Полушкина², М.А. Масчан^{1,2}, И.И. Калинина¹,
А.Н. Грацианская³, М.Н. Костылева³, А.А. Масчан¹

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава; ²Российская детская клиническая больница Росздрава; ³РГМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Контакты: Алексей Александрович Масчан info@niidg.ru

В связи с истечением срока патентной защиты в последние годы стал коммерчески доступным целый ряд биоаналогов филграстима. Из-за отсутствия крупных испытаний биоаналогов проведение постмаркетинговых исследований имеет большое значение для выявления всего спектра побочных явлений. Нами проведено рандомизированное двойное слепое исследование переносимости отечественного биоаналога филграстима (Лейкостим®, «Биокад») в сравнении с оригинальным препаратом (Нейпоген, «Рош», Швейцария) у детей с онкогематологическими заболеваниями. В исследование были включены 10 детей (4 девочки, 6 мальчиков) в возрасте от 5 до 16 лет (медиана 9,5 года), у которых показания к назначению гранулоцитарного колониестимулирующего фактора диктовались либо протоколом, либо клинической ситуацией. Филграстим вводился в дозе 5 мкг/кг 1 раз в сутки подкожно, и каждый пациент получал инъекции обоих препаратов в случайном порядке, определенном рандомизацией. Интенсивность боли оценивалась в баллах — от 0 до 10 по визуальной аналоговой шкале. Средний балл при введении Нейпогена составил 1,661 (0–9), Лейкостима® — 1,134 (0–10), $p=0,669$. Ни у одного пациента различия в болевых ощущениях между препаратами не отличались более чем на 1 балл. Различий в частоте образования подкожных инфильтратов и других побочных явлений также не выявлено. Исследование показало одинаково хорошую переносимость обоих препаратов филграстима.

Ключевые слова: биоаналоги, нейтропения, филграстим, аналоговая шкала боли, дети

IMMEDIATE SIDE EFFECTS STUDY OF LOCALLY MANUFACTURED FILGRASTIM — «LEUCOSTIM®» — IN NEUTROPENIA TREATMENT AND PROPHYLACTICS IN CHILDREN

N. Yu. Shipovskaya¹, E. V. Samochatova¹, O. B. Polushkina², M. A. Maschan^{1,2}, I. I. Kalinina¹, A. N. Gracianskaya¹, M. N. Kostyleva³, A. A. Maschan¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Russian Children Clinical Hospital, Moscow;

³Russian State Medical University, Moscow

Introduction of biosimilars in clinical practice results in substantial reduction of direct medical costs. However, limited data concerning safety and tolerance of biosimilars exist, especially in children. We conducted double blind randomized trial comparing immediate tolerance of locally manufactured filgrastim (Leucostim®, "Biocad", Russia) with original formulation ("Neupogen", "Roche", Switzerland) in children with various hematologic and oncologic diseases. Ten patients (4 F; 6 M) with a median age of 9.5 y (range 5–16 y) in whom G-CSF was indicated either by protocol or clinically were included into the study. All patients were scheduled to receive both formulations of G-CSF in order determined by randomization with permuted blocks. Pain was assessed with visual analog scale, ranging sensation of pain from 0 to 10 points. There were 41 injections of Leucostim® and 39 of Neupogen, and a median number of points attributed was 1.134 (0–10), and 1.661 (0–9) respectively ($p=0,669$). Inpatient pain scores were quite consistent and did not differ by more than 1 point between any two injections. Other immediate toxicities were negligible or inexistent. Our study clearly demonstrates that both formulation of filgrastim are equally well tolerated.

Key words: children, neutropenia, biosimilars, visual analog pain scale

Одной из главных составляющих успеха лечения онкологических заболеваний у детей является точное соблюдение дозовых режимов и времени проведения полихимиотерапии. Для своевременного начала очередного курса химиотерапии (ХТ) необходимо восстановление показателей гемопоэза, а также купирование инфекционных осложнений и явлений органной токсичности предыдущего блока. Самой частой причиной снижения доз и удлинения интервалов между курсами ХТ является миелотоксическая нейтропения и связанные с ней инфекционные осложнения. Использование препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) позволяет сократить продолжительность периода нейтропении, уменьшить риск развития инфекцион-

ных осложнений и избежать удлинения интервалов между курсами ХТ [1]. Кроме того, Г-КСФ широко применяется у детей с нейтропениями иного происхождения — например при тяжелых врожденных нейтропениях и синдромах костно-мозговой недостаточности различной этиологии. До недавнего времени на рынке существовало два препарата Г-КСФ с эквивалентной клинической эффективностью при применении в терапевтическом диапазоне доз — ленограстим (Граноцит, «Санофи Авентис», Франция) и филграстим (Нейпоген, «Рош», Швейцария), безопасность и эффективность использования которых у детей доказана в многочисленных исследованиях [2–12]. В связи с истечением срока патентной защиты в последние годы стал коммерчески доступным

целый ряд препаратов филграстима, которые позиционируются производителями в качестве полноценных аналогов оригинального препарата. Данный подход не правомерен, поскольку белковые препараты, производимые в клеточных или бактериальных культурах по рекомбинантной технологии, будучи идентичны в отношении основной молекулы, различаются по методам очистки, стабилизации, консервации и упаковки, и согласно международной терминологии являются биоаналогами. Таким образом, существуют вполне обоснованные опасения в отношении безопасности и переносимости биоаналогов, тем более, что даже в отношении оригинальных препаратов известны случаи, когда минимальные изменения состава конечной лекарственной формы приводили к возникновению опасных и непредсказуемых осложнений [13, 14]. По этой причине широкие постмаркетинговые исследования эффективности и безопасности каждого из биоаналогов являются правомочными, особенно у детей.

Один из биоаналогов филграстима, появившихся на отечественном рынке, — Лейкостим®, производимый компанией «Биокад». Эффективность препарата в лечении и профилактике нейтропении, вызванной ХТ, была показана в многоцентровом клиническом исследовании, проведенном с участием 80 взрослых больных. Благодаря гуманитарной программе расширенного доступа к препарату, спонсируемой производителем, Лейкостим® был использован у нескольких десятков детей, страдавших тяжелыми врожденными нейтропениями, апластическими анемиями и гемобластозами. Препарат показал эффективность, аналогичную оригинальному филграстиму, однако у некоторых детей, по сообщению лечащих врачей, отмечались повышенная болезненность и возникновение инфильтратов в местах инъекций. В связи с этими сообщениями о побочных явлениях нами было проведено двойное слепое рандомизированное исследование переносимости оригинального филграстима Нейпоген и отечественного биоаналога Лейкостим®.

Материалы и методы

В исследование включались дети в возрасте от 5 до 17 лет, имевшие показания к подкожному применению препаратов Г-КСФ, способные оценивать болезненность введения препарата по специальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оценки боли с прогнозируемой выживаемостью более 1 нед. Необходимым критерием включения было предоставление родителями ребенка информированного согласия.

Критериями исключения являлись: отсутствие информированного согласия, септический шок, гиперчувствительность к препарату Г-КСФ (или другим компонентам препарата), побочные эффекты >II степени по шкале токсичности ВОЗ после предыдущего применения Г-КСФ, респираторный дистресс-синдром, нарушение сознания, высыпания с поражением >25% кожного покрова (за исключением болезни «трансплантат против хозяина»).

Исследование имело двойной слепой дизайн, т.е. ни лечащий врач, ни пациент не знали, введение

какого препарата проводилось в данный день. Рандомизация осуществлялась централизованно и врач, ответственный за введение и оценку побочных эффектов препарата, перед началом исследования получал запечатанные конверты с индивидуальным цифровым кодом участника и результатами рандомизации. В конверте содержалась зашифрованная двоичным цифровым кодом информация о том, в какие порядковые дни исследования должен вводиться исследуемый препарат, а в какие — препарат сравнения Нейпоген. Порядок введения препаратов определялся рандомизацией на каждый из дней исследования. Назначение препаратов Г-КСФ осуществлялось до достижения уровня нейтрофилов $>2 \times 10^9/\text{л}$, если индивидуальной программой лечения не было предусмотрено иное. При отсутствии подъема уровня нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 10 сут и клиническом состоянии, требовавшем как можно более быстрого разрешения агранулоцитоза (сепсис, очаговая грибковая инфекция), протоколом было предусмотрено прекращение слепого исследования и назначение Нейпогена в стандартной дозе. В ходе исследования подобных случаев не отмечено. При развитии инфильтратов в местах введения препарата Г-КСФ после 2 инъекций в течение 1 курса руководитель исследования должен был раскрывать рандомизационный код и выявлять препарат, введение которого привело к возникновению инфильтрата. После этого пациента необходимо было перевести на открытое введение альтернативного препарата. В ходе исследования подобных случаев не зафиксировано.

Г-КСФ вводился 1 раз в сутки, ежедневно, под кожу верхней трети плеча медленно, с чередованием введения в правую и левую руки; инсулиновым шприцем через иглу минимального диаметра (размер 26G). После набора препарата из флакона игла менялась на новую для предотвращения усиления боли в результате затупления о резиновую пробку.

Болезненность оценивалась непосредственно после инъекции с помощью 10-балльной аналоговой шкалы (см. рисунок), на одной стороне которой ребенок выбирал картинку, соответствующую уровню его болевых ощущений, на другой — соответствующий картинке балл [15, 16]. Результаты оценки в баллах фиксировались в течение 1 ч в индивидуальной учетной форме пациента.

При возникновении инфильтрата на месте инъекции было предусмотрено уведомление другого исследователя (А.Н. Грацианская), который должен был независимо оценить характеристики инфильтрата — размеры, цвет, болезненность, лечение, интервал до разрешения — и занести их в индивидуальную учетную форму. При возникновении любого другого клинически значимого побочного эффекта лечащий врач был также обязан информировать руководителя протокола и другого исследователя для оценки тяжести побочного эффекта и занесения его в индивидуальную учетную форму.

Расчет достоверности различий осуществлялся по методу Манна — Уитни.



ВАШ оценки боли у детей

Результаты

В исследование были включены 10 детей (4 девочки, 6 мальчиков) в возрасте от 5 до 16 лет (медиана 9,5 года) с диагнозами: солидные опухоли — 5 человек, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — 3 пациента, миелодиспластический синдром (МДС) и приобретенная апластическая анемия — по 1 ребенку. Общее число введений Г-КСФ составило 80 (41 введение Лейкостима® и 39 — Нейпогена). Медиана количества введений Г-КСФ, потребовавшихся для выхода из аплазии, составила 7 (разброс 4–21 введение), число введений Лейкостима® — 3,5 (3–4), а Нейпогена — 3 (2–8). Общее количество баллов по болевой шкале при введении Лейкостима® и Нейпогена равнялось 46,5 и 64,8 при средней оценке 1,134 (0–10) и 1,661 (0–9) балла соответственно (см. таблицу и рисунок). Ни у одного пациента оценки болезненности при введении того или иного препарата статистически значимо не различались. Кроме того, оценка болезненности у каждого из пациентов была постоянной — различия по аналоговой шкале не превышали одного балла при сравнении любых 2 инъекций (данные не показаны).

За время проведения исследования отмечены 1 случай развития нежелательного явления, не связанного с введением исследуемого препарата (септический шок), потребовавший досрочного завершения исследования у данного ребенка и перевода его на

внутривенное введение препарата Г-КСФ, а также 1 случай оссалгии, связанной с назначением Г-КСФ, не требовавшей терапевтического вмешательства и разрешившейся самопроизвольно. Также не выявлено ни одного случая местных реакций на инъекции препарата Г-КСФ. Не зарегистрировано нежелательных изменений лабораторных показателей.

Обсуждение

Появление на фармацевтическом рынке многочисленных биоаналогов рекомбинантных препаратов, среди которых следует особо отметить интерфероны, эритропоэстимулирующие белки и Г-КСФ, ставят врача перед непростой дилеммой — применять значительно более дешевые и, следовательно, более доступные биоаналоги, в отношении которых не проводилось широких клинических испытаний, или оригинальные, существенно более дорогие препараты, с известным спектром активности и побочных эффектов. Ситуация с оригинальным препаратом филграстимом и его многочисленными биоаналогами, которые выпускаются как российскими, так и зарубежными производителями, — менее драматична в плане клинической эффективности, поскольку их активность в отношении стимуляции гранулоцитопоэза является совершенно очевидной и легко контролируемой по повышению/поддержанию уровня гранулоцитов. В то же время опасения по поводу развития как ранних, так и отсроченных побочных эффектов вполне обоснованы. Возникновение побочных нежелательных эффектов может быть обусловлено как уникальными белковыми примесями, присущими каждой конкретной клеточной линии, появление которых неизбежно при рекомбинантной технологии производства, так и

Оценка болезненности у пациентов по ВАШ

№	ФИО	Пол	Возраст, годы	Лейкостим®		Нейпоген	
				Число введений	Средний балл	Число введений	Средний балл
1	САА	М	16	5	1	2	1
2	МАВ	М	11	4	0	3	0
3	ЛВВ	Ж	5	13	0,5	8	0,1
4	КДА	М	8	5	0	3	0,67
5	ЗЕЕ	Ж	8	2	0,65	3	1,4
6	ГДИ	М	5	2	7,5	3	7,67
7	ГЕГ	Ж	12	2	4,5	3	5
8	ГВИ	М	7	3	2,9	5	2,92
9	КЕД	Ж	11	4	0	6	1,17
10	БСЮ	М	16	1	0,5	3	0,67
Всего ...					1,134		1,661
p							0,669

консервантами и стабилизаторами конечного лекарственного препарата. История развития парциальной красноклеточной аплазии, вызванной антителами к эритропоэтину, продукция которых была индуцирована тройным взаимодействием стабилизатора, эритропоэтина и материала шприца, убеждает в том, что, пока не доказано обратного, **ни один биоаналог не может считаться эквивалентным оригинальному препарату в отношении безопасности.**

Одним из требований к препаратам, вводимым детям в течение многих дней подкожно, в частности Г-КСФ, является их минимальная болезненность. В свою очередь субъективная оценка интенсивности боли может зависеть от малейших изменений состава лекарственной формы — pH и солевого состава, а также от квалификации медицинского персонала, выполняющего инъекцию. Кроме того, учитывая важную роль психогенных факторов в ощущении боли, такие составляющие, как дружелюбное отношение к ребенку и его доверие к персоналу, выполняющему инъекцию, имеют колоссальное значение.

Цель нашего исследования — выявление различий в непосредственной переносимости двух лекарственных препаратов филграстима. Для этого все 10 пациентов, включенных в исследование, в случайном, определяемом рандомизацией порядке, в каждый из дней исследования получали либо Нейпоген,

либо Лейкостим®. Это позволило избежать эффекта «ожидания», возникающего при введении препаратов строго через день, и изучить индивидуальную оценку болезненности обоих препаратов у каждого пациента, что придает исследованию дополнительную объективность. Установлено, что оба препарата переносились одинаково хорошо — средний балл болезненности составил <2 и лишь у 1 пациента превысил 3 балла. При этом отсутствовали другие побочные эффекты, присущие подкожным инъекциям, в частности, болезненные инфильтраты, которых мы опасались после ряда индивидуальных сообщений. Нами продемонстрировано, что работа над совершенствованием технологии приготовления лекарственной формы Лейкостима® привела к появлению препарата, равного Нейпогену в отношении переносимости. Что касается собственно «миелопоэтического» действия препарата, то отмечена высокая его эффективность у пациентов с апластической анемией и Г-КСФ-зависимым гранулоцитопозом. Проводящиеся в настоящее время рандомизированные прямые сравнительные исследования двух указанных препаратов филграстима позволят получить формальный ответ на данный вопрос.

Авторы выражают благодарность У.Н. Петровой, Д.Д. Байдильдиной, О.В. Макаровой и В.В. Фоминых за помощь в проведении исследования.

Л и т е р а т у р а

1. Lehnbecher T., Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol* 2002;116(1):28–56.
2. Patte C., Laplanche A., Bertozzi A.I. et al. Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2002;20(2):441–8.
3. Kibrinsky N.L., Spoto R., Shah N.R. et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2390–6.
4. Dale D.C., Bonilla M.A., Davis M.W. et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81(10):2496–502.
5. Bux J., Behrens G., Jaeger G., Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91(1):181–6.
6. Jones E.A., Bolyard A.A., Dale D.C. Quality of life of patients with severe chronic neutropenia receiving long-term treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *JAMA* 1993;270(9):1132–3.
7. Bonilla M.A., Dale D., Zeidler C. et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994;88(4):723–30.
8. Dale D.C., Cottle T.E., Fier C.J. et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003;72(2):82–93.
9. Carlsson G., Ahlin A., Dahllöf G. et al. Efficacy and safety of two different rG-CSF preparations in the treatment of patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2004;126(1):127–32.
10. Gluckman E., Rokicka-Milewska R., Hann I. et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;119(4):1075–82.
11. Donadieu J., Boutard P., Bernatowska E. et al. A European phase II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in the treatment of severe chronic neutropenia in children. *Lenograstim Study Group. Eur J Pediatr* 1997;156(9):693–700.
12. Donadieu J., Boutard P., Tchernia G. et al. A phase II study of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (rHuG-CSF, lenograstim) in the treatment of agranulocytosis in children. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;36(6):441–8.
13. Pang J., Blanc T., Brown J. et al. Recognition and identification of UV-absorbing leachables in EPREX pre-filled syringes: an unexpected occurrence at a formulation-component interface. *PDA J Pharm Sci Technol* 2007;61(6):423–32.
14. Bennett C.L., Cournoyer D., Carson K.R. et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood* 2005;106(10):3343–7.
15. Chambers C.T., Hardial J., Craig K.D. et al. Faces scales for the measurement of postoperative pain intensity in children following minor surgery. *Clin J Pain* 2005;21(3):277–85.
16. Keck J.F., Gerkensmeyer J.E., Joyce B.A., Schade J.G. Reliability and validity of the Faces and Word Descriptor Scales to measure procedural pain. *J Pediatr Nurs* 1996;11(6):368–74.
17. Финогенова Н.А. Болезни лейкоцитов. В кн.: Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г. Румянцевой и Е.В. Самочатовой. М.: Медпрактика-М, 2005.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЗОВ ВЕН И ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.В. Птушкин

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

12 мая 2009 г. состоялся совет экспертов по вопросам профилактики и лечения тромбозов вен и тромбоэмболий у больных с онкологическими новообразованиями.

Председатели экспертного совета:

В.А. Горбунова — проф., докт. мед. наук, зав. отделением химиотерапии опухолей
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

А.В. Маджуга — проф., докт. мед. наук, зав. лабораторией гемокоагуляции ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

В.В. Птушкин — докт. мед. наук, зав. отделом клинической онкологии и гематологии подростков и молодых взрослых ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава

Экспертный совет

В.И. Широкопад — докт. мед. наук, зав. отделением урологии ГКОБ №62

В.Л. Иванова — зав. Городским гематологическим центром

Е.В. Ройтман — докт. биол. наук, главный научный сотрудник ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава

В.М. Чернов — проф., докт. мед. наук, зам. директора по науке ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава

О.В. Сомонова — докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гемокоагуляции
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Н.Р. Хуажева — докт. мед. наук, зав. 6-м гематологическим отделением ГКБ им. С.П. Боткина

По результатам обсуждения членами экспертного совета, включавшего онкологов, гематологов и клинических коагулологов, было сформулировано следующее заключение. Венозные тромбозы/эмболии (ВТЭ) — частое осложнение, возникающее у пациентов с неоплазиями. Известно, что тромбоэмболия легочной артерии является причиной смерти каждого 7-го пациента, госпитализированного в связи с развившейся опухолью (V.S. Shen, 1980). Среди этой группы больных 2/3 имеют ограниченное заболевание или метастатический процесс минимальной распространенности, т.е. речь идет о пациентах с высоким шансом на излечение или длительную жизнь. Абсолютная частота верифицированных тромботических осложнений при раке колеблется от стандартной для здоровой популяции данного возраста (ранний рак молочной железы) до 30,7% (рак поджелудочной железы) и составляет в среднем около 15% (S.R. Dietcher, 2003). В реальности она, по-видимому, еще выше, так как венозные тромбозы/эмболии зачастую протекают асимптоматично или с минимальными клиническими проявлениями. В последние годы отмечен существенный рост частоты тромботических осложнений у госпитализированных онкологических больных, а также у амбулаторных пациентов, получающих химиотерапию, включающую антиангиогенные препараты (A. Varki, 2008). Все эти факты повышают значимость активного клинического использования эффективных методов лечения и про-

филактики тромботических осложнений в онкологии. Практически во всех странах существуют стандарты противотромботической терапии. В США отдельно сразу несколькими организациями (American College of Chest Physicians — ACCP, American Society of Clinical Oncology — ASCO, National Comprehensive Cancer Network — NCCN) издаются стандарты подходов к профилактике и лечению тромботических осложнений в онкологии. Эти стандарты регулярно модифицируются по результатам проводящихся клинических исследований. Анализ российского опыта и материалов крупных национальных консенсусных конференций позволил сформулировать настоящие рекомендации по профилактике и лечению тромбозов в онкологии (табл. 1, 2).

Профилактика в группе больных, получающих оперативное пособие

Все больные, получающие большие оперативные пособия, нуждаются в проведении противотромботической профилактики. Пациенты, подвергающиеся лапаротомии/лапароскопии или торакотомии с длительностью вмешательства >20 мин, должны получать низкие дозы нефракционированных (НГ) или низкомолекулярных (НМГ) гепаринов. Профилактику следует начинать перед операцией или как можно раньше в послеоперационный период при проведении лабораторного контроля системы гемостаза с целью индивидуализации. Механические методы профилактики могут

дополнять антикоагулянтную терапию, но в монотерапии должны применяться только в случае крайне высокого риска развития кровотечения. Профилактику необходимо продолжать как минимум 7–10 дней после операции. Продление профилактики до 3–4 нед показано больным после выполнения больших операций на брюшной полости или в области таза, особенно при нерадикальной операции, наличии ожирения или указаний на тромботические осложнения в анамнезе.

Профилактика в группе госпитализированных пациентов

Госпитализированные пациенты с неоплазиями должны получать антикоагулянтную терапию НГ или НМГ профилактически при условии, что у них отсутствует кровотечение и нет противопоказаний к приему антикоагулянтов. К группе наибольшего риска развития тромбозов относят больных с опухолями желудка и поджелудочной железы, с тромбоцитозом $>350\,000$ в 1 мкл и анемией — $Hb <100$ г/л, лейкоцитозом $>11\,000$ в 1 мкл и ожирением (индекс массы тела >35).

Амбулаторные больные, получающие системную химиотерапию

Рутинная профилактика противотромботическими препаратами всем больным не рекомендована. Пациенты, получающие талидомид или леналидомид с цитостатиками или дексаметазоном, имеют высокий риск развития тромбозов и нуждаются в проведении профилактики. До получения данных

контролируемых исследований могут использоваться НМГ или низкие дозы варфарина (МНО 1,5).

Лечение и вторичная профилактика тромботических осложнений у онкологических больных

Терапией выбора в первые 10 дней после установления диагноза тромбоза или тромбоэмболии является применение НМГ. В последующем НМГ (дальтепарин и тинзапарин) могут быть использованы на протяжении 6 мес как предпочтительный вариант лечения. В случае отсутствия возможности длительного применения НМГ могут быть использованы антагонисты витамина К на протяжении того же периода времени под контролем МНО, которое должно составлять 2–3. Более длительный период проведения антикоагулянтной терапии иногда показан отдельным больным с повышенной тромботической готовностью (прогрессия опухоли, наличие метастазов, проведение химиотерапии). Постановка фильтров в нижнюю полую вену рекомендована пациентам при наличии у них противопоказаний к приему антикоагулянтов или в случае развития повторных тромбоэмболий несмотря на проводимую терапию.

Назначение антикоагулянтов онкологическим больным без тромбозов с целью улучшения общей выживаемости не рекомендовано. Пациентов необходимо включать в контролируемые исследования, в которых антикоагулянтная терапия используется как добавление к стандартному противоопухолевому лечению.

Таблица 1. Факторы риска развития тромбозов (ASCO, 2007) в зависимости от характеристики больного (I), опухоли (II) и лечения (III)

I
Возраст, сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность, ХНЗЛ*, инфекция, инфаркты, инсульты)
Тромбозы/тромбоэмболии в анамнезе
Содержание тромбоцитов $> 350\,000$ в 1 мкл
Врожденные мутации, ведущие к гиперкоагуляции (фактор V, фактор С, протромбин)
II
Локализация (рак поджелудочной железы, желудка, легких, мозга, яичников, лимфомы)
Первые 3–6 мес от диагноза
Наличие метастазов
III
Объемное хирургическое пособие
Госпитализация
Химиотерапия
Гормонотерапия
Антиангиогенные препараты (талидомид, леналидомид, бевацизумаб)
Эритропоэтины
Примечание. *ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких.

Таблица 2. Режимы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (ASCO, 2007)

Терапия	Препарат	Режим назначения
Больные после операции или госпитализированные	НТ	5000 МЕ каждые 8 ч
	Дальтепарин	5000 МЕ 1 раз в день
	Эноксапарин	40 мг 1 раз в день
	Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в день
Начальное лечение развившегося тромбоза	Дальтепарин	200 МЕ/кг 1 раз в день
	Эноксапарин	1 мг/кг 2 раза в день
	НГ	80 МЕ/кг болюсно, затем 18 МЕ/кг/ч постоянно под контролем АЧТВ
	Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в день
Длительное лечение развившегося тромбоза/вторичная профилактика	Дальтепарин	200 МЕ/кг 1 раз в день затем 150 мг/кг 1 раз в день
	Тинзапарин	175 мг/кг 1 раз в день
	Варфарин	5—10 мг в день перорально под контролем МНО 2—3

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время. МНО — Международное нормализованное отношение.

Таблица 3. Профилактика рецидива венозных тромбозов у больных с онкологическими заболеваниями

Период применения	Стандартная схема	Режим дозирования		Схема при почечной недостаточности		
		Схема при тромбоцитопении				
1 мес	1 раз/сут подкожно 200 МЕ/кг (но не > 18 000 МЕ)	Количество тромбоцитов: <50 000/мкл — применение Фрагмина необходимо приостановить		В случае развития значительной почечной недостаточности, определяемой уровнем креатинина как превышение 3-кратного увеличения верхней границы нормы, дозу Фрагмина необходимо отрегулировать так, чтобы поддерживать уровень анти-Ха 1 МЕ/л (0,5—1,5 МЕ/мл), измеряемый в течение 4—6 ч после введения Фрагмина. Если уровень анти-Ха ниже или выше терапевтического диапазона, дозу Фрагмина следует увеличить или снизить соответственно. Контроль изменений уровня анти-Ха необходимо повторить после введения 3—4 новых доз. Корректировка дозы должна производиться до достижения терапевтического уровня анти-Ха		
2—6 мес	1 раз/сут подкожно 150 МЕ/кг	50 000—100 000/мкл — дозу Фрагмина снижают на 17—33% в зависимости от массы тела пациента				
		>100 000/мкл — полная доза Фрагмина				
		Масса тела, кг	Доза Фрагмина МЕ		Сниженная доза Фрагмина МЕ	Снижение дозы, %
		≤56	7 500		5 000	33
	57—68	10 000	7 500	25		
	69—82	12 500	10 000	20		
	83—98	15 000	12 500	17		
	≥99	18 000	15 000	17		

В январе 2009 г. в России Фрагмин (Далтепарин натрия) был зарегистрирован и одобрен для длительного (до 6 мес) антикоагулянтного применения у пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТЭ с целью предотвращения развития рецидива тромботических осложнений. Данный пре-

парат является единственным НМГ с зарегистрированным показанием в этой области. В табл. 3 представлены данные оптимального дозирования Фрагмина с целью профилактики развития рецидива венозных тромбозов у больных с онкологическими заболеваниями.

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Н.В. Жуков¹, И.А. Курмуков²¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии;²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Николай Владимирович Жуков Zhukov.nikolay@rambler.ru

Глубокоуважаемый Редактор!

Наше внимание привлекла статья «Синдромы эндотелиального повреждения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: описание клинического случая», представленная Ю.В. Скворцовой и соавт. и опубликованная в Вашем журнале [1]. Статья состоит из 2 частей. В первой дана краткая характеристика ряда синдромов, которые могут осложнять посттрансплантационный период неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и связаны с повреждением эндотелия. Во второй части описана многодневная, но, к сожалению, безуспешная борьба за жизнь ребенка с осложнениями ТГСК, которые, по мнению авторов, иллюстрируют развитие нескольких синдромов эндотелиального повреждения, упомянутых в первой части статьи. Поводом для нашего письма стало не обсуждение трудностей диагностики и даже не то, что однозначное с точки зрения авторов объяснение всего происшедшего с пациентом синдромом эндотелиального повреждения вызывает некоторые сомнения (это объяснение, по сути, не получило убедительного подтверждения по приведенным в статье результатам морфологического исследования). Мы обратили внимание на другую сторону проблемы лечения пациента с осложнениями ТГСК.

С одной стороны, очевидно, что в течение всего периода лечения ребенок находился под пристальным наблюдением гематологов и трансплантологов, которые проводили весь комплекс доступных им профилактических, диагностических и лечебных мероприятий. Были выполнены всевозможные лабораторные тесты, направленные на поиск осложнений; своевременно и даже «с опережением» назначались самые современные препараты, направленные на борьбу с предполагаемыми причинами и проявлениями осложнений (антибиотики, противогрибковые препараты, иммунодепрессанты, антикоагулянты, заместительные трансфузии компонентов крови и т.д.). С другой стороны, очевидное нарушение потенциально протезируемых* жизненных функций: дыхания (появившееся уже на 3-й день после трансплантации, быстро прогрессирующее с 11-го дня и, судя по описанию, послужившее основной причиной смерти ребенка) и мочеобразования (водовыделительной, а затем, по-видимому, и всех основных функций почек с развитием тяжелой острой почечной недостаточности и анасарки) — описываются авторами мимоходом, не только без обсуждения вероятного патогенеза этих расстройств, но и без указания степени их тяжести в динамике наблюдения. Мы далеки от предположения, что у пациента, находившегося под пристальным вниманием высококвалифицированного медицинского персонала, никто не считал частоту пульса и не измерял артериальное давление, но не могли не обратить внимание на то, что о показателях, описывающих состояние кровообращения, в статье не упомянуто вовсе. Нет в статье и данных о состоянии гомеостаза (кислотно-щелочной баланс, электролитный состав крови и т.д.), показателях газов крови. Однако при всей важности числа нейтрофилов и тромбоцитов, организм обычно способен без особых проблем перенести двух- или более кратное снижение их содержания, а

20–30% изменение уровня pH или оксигенации крови без своевременной коррекции оказывается несовместимым с жизнью. Повторимся: наша цель не в полемике с авторами статьи по вопросам диагностики «синдромов эндотелиального повреждения». По нашему мнению, Ю.В. Скворцова и соавт., описывая частный случай лечения пациента после высокодозной химиотерапии и ТГСК, поднимают проблему, общую для большинства онкологических и онкогематологических клиник нашей страны: среди «авторов» посттрансплантационного лечения пациента и авторов статьи нет врача-интенсивиста (анестезиолога-реаниматолога, согласно принятой у нас классификации медицинских специальностей). То есть в клинике анестезиологи-реаниматологи, конечно, были и есть: на +15-е сутки ребенка в терминальном состоянии перевели в отделение реанимации, там ему проводили искусственную вентиляцию легких, его наблюдали и лечили, и, надеемся, не менее добросовестно, чем до того это делали гематологи и трансплантологи. Но вот реаниматолога, который является полноценным членом команды, наблюдает пациента не в связи с развившимися, уже тяжелыми, «запущенными», труднообратимыми нарушениями жизненно важных органов и систем, а по причине высокой вероятности их развития, и уже поэтому готового рано распознать такие нарушения и, возможно, предотвратить их усугубление — такого реаниматолога в числе авторов нет. Парадоксы онкологии: реаниматолог будет привлечен к послеоперационному ведению пациента после резекции желудка, ампутации конечности или пневмонэктомии, когда вероятность развития тяжелых послеоперационных осложнений составляет <10% или даже 5%, а функция врача сводится к роли «сиделки»; после даже небольшого хирургического вмешательства под наблюдением реаниматолога окажется и пациент с сопутствующей (не онкологической) патологией (ишемическая болезнь сердца, аритмия, бронхиальная астма). После выполнения ряда алгоритмизированных действий (которые могли быть с тем же успехом осуществлены и в линейном отделении) больной «пойдет на поправку». Однако если тяжелые осложнения возникнут после агрессивной противоопухолевой терапии, больной практически до самого конца (и, к сожалению, не всегда победного) будет оставаться «в руках» онколога/гематолога. Отчасти это связано с тем, что онкологи/гематологи справедливо считают себя более компетентными в отношении лечения стандартных осложнений противоопухолевой терапии. Еще одна причина — в том, что реаниматологи не горят желанием принимать и вести в качестве основного врача «непонятных» и, как зачастую кажется, «бесперспективных» химиотерапевтических больных. Тем не менее здравый смысл подсказывает, что на этапе развития критического состояния именно врач-реаниматолог, а не онколог/гематолог, должен стать основным лечащим врачом для пациента с осложнениями лекарственного лечения опухолей. Критическое состояние требует проведения незамедлительных лечебных мероприятий, последовательность которых во многом отличается от принятых в остальных разделах медицины этиотропных подходов к лечению. В критическом состоянии причина за-

*Под протезированием в интенсивной терапии понимается временное замещение одной или нескольких критически поврежденных жизненно важных функций организма с использованием специальной аппаратуры (искусственная вентиляция легких — ИВЛ при дыхательной недостаточности, гемодиализ или гемофильтрация при почечной недостаточности и т.д.).

болевания перестает играть ведущую роль в кратковременном прогнозе пациента. Если человек не в состоянии адекватно дышать, то без неотложных мер по восстановлению этой способности он погибнет независимо от того, вызваны расстройства дыхания эпистатусом, передозировкой седативных препаратов, пневмонией или диффузными альвеолярными кровоизлияниями. Период, в течение которого необходимо восстановить либо адекватно заместить (протезировать) нарушенную (утраченную) жизненно важную функцию, не должен быть большим, поскольку чем дольше существует критическое нарушение дыхания, кровообращения и других функций, тем более выраженным будет повреждение остальных органов, т.е. та самая полиорганная недостаточность, которой и была посвящена данная статья. Именно длительность критического состояния во многом предопределяет развитие полиорганной недостаточности и прогноз, т.е. шанс на выздоровление, или, наоборот, на переход больного в терминальное состояние и последующую гибель. При этом врачи не-реаниматологи, незнакомые с данной проблемой, часто не в состоянии вовремя распознать и оценить тяжесть состояния больного, придавая значение знакомым показателям (нейтрофилы, температура, способность больного к речевому контакту, ответ на стимуляцию диуретиками). Ориентируясь на привычные критерии, они продолжают лечить пациента от тех проблем, которые им кажутся наиболее важными, в то время как критическое повреждение функций жизненно важных органов (внешне выражающееся «некоторой одышкой, гипотензией и олигурией») уже есть и уже начало «разрушать» органы смежные. К сожалению, сейчас при решении вопроса о роли реаниматолога в лечении «химиотерапевтических» больных характерна подмена понятия критического состояния на терминальное. Вместо этапа потенциально обратимого критического состояния реаниматолог привлекается для ведения больных с уже необратимым повреждением жизненно важных органов, становясь, по сути, не членом врачебной бригады, а основным действующим лицом «похоронной команды». Для того чтобы пациент имел максимальный (из возможных) шанс выжить, реаниматолог, с нашей точки зрения, должен «включаться» в лечение гораздо раньше, чем наступают «генерализованные клонико-тонические судороги с очаговой симптоматикой, брадикардия до 6–8/мин, снижение SaO_2 до 70%» [1]. Стандартные нетяжелые осложнения постцитотоксического и посттрансплантационного периода умеет и должен лечить онколог/трансплантолог. С критическими состояниями лучше справляется реаниматолог. Судьбу же пациента в терминальном состоянии специализация лечащего врача изменит вряд ли, а перевод такого больного в отделение реанимации воспринимается врачом-реаниматологом (причем не только у нас в стране) не иначе, как «перекалывание ответственности и попытка отсрочить плохие вести для пациента и семьи тогда, когда всякое лечение становится бессмысленным» [2]. Могло ли раннее начало интенсивной терапии в описываемом случае изменить течение заболевания, останется, конечно, неизвестным. Однако применительно к общей популяции таких пациентов ответить на этот вопрос все же можно, но только имея опыт раннего проведения интенсивной

терапии и своевременного протезирования утраченных (несостоятельных) функций, т.е. при регулярном и раннем привлечении к диагностике и лечению подобных больных врачей-реаниматологов. В идеале у пациентов с крайне высоким риском развития критических состояний реаниматолог должен быть полноценным членом врачебной команды, заинтересованным в конечном результате лечения и обладающим достаточным уровнем знаний в гематологии и онкологии (во всяком случае не меньшим, чем онкологи/гематологи понимают в интенсивной терапии). Наши рассуждения о пользе «командной работы» и междисциплинарном взаимодействии специалистов онкологов/гематологов и реаниматологов основаны не только на здравом смысле, но и на опыте, накопленном в последние 10–15 лет в некоторых клиниках развитых стран. Результаты, полученные в этих клиниках, убедительно свидетельствуют о том, что раннее привлечение специалистов по интенсивной терапии значительно увеличивает выживаемость как общей популяции онкогематологических больных с тяжелыми осложнениями посттрансплантационного периода [3], так и детей [4, 5]. Согласитесь, что возможность спасти в 3 раза больше детей, потребовавших проведения интенсивной терапии после высокодозной химиотерапии с ТГСК (59% в 2000–2004 гг. против 18% в 1990-х годах), является хорошим ориентиром [4]. Эти цифры свидетельствуют о значительном «резерве» улучшения результатов лечения и намного превышают успехи, достигнутые благодаря внедрению в алгоритмы посттрансплантационного ведения больных новых иммуносупрессантов, антибиотиков и препаратов для сопроводительной терапии. Мы же, к сожалению, при определении места интенсивной терапии в лечении подобных больных продолжаем ориентироваться на печальные результаты 90-х годов прошлого века, когда при дыхательной недостаточности, требующей ИВЛ, и сопутствующем нарушении со стороны других органов и систем шанс погибнуть приближался к 100% [6]. Подобные ориентиры, описанные в статье фразами: «данный синдром (полиорганная недостаточность) необратим, лечения не существует» или «не представляется возможным остановить каскад патологических процессов, несмотря на применение радикальных методов терапии», к поиску решений не побуждают, что особенно обидно, с учетом того что речь идет о лечении детей, получивших дорогостоящую и потенциально куративную терапию.

Нам кажется, что попытка изменения существующей практики, позволяющая спасти дополнительно около 40% потенциально курабельных больных в критических состояниях, обусловленных осложнениями интенсивной противоопухолевой терапии, является обоснованной не только с этической, но и с экономической точки зрения. Ведь она требует в большинстве случаев не столько финансовых затрат (и реаниматологи, и оборудование, и лекарственные препараты уже есть в большинстве клиник), сколько изменения отношения к подобным больным (и, разумеется, дополнительного обучения реаниматологов с учетом специфики целевого контингента пациентов). Результатом подобного изменения может явиться то, что немалые средства, затраченные на лечение больного на «дорематационном» этапе, не пропадут впустую.

Л и т е р а т у р а

1. Сковцова Ю.В., Балашов Д.Н., Дьяконова Ю.Ю. и др. Синдромы эндотелиального повреждения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: описание клинического случая. Онкогематология 2009;(1):29–39.
2. Naem N., Reed M.D., Creger R.G. et al. Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter? Bone Mar Transplant

- 2006;37:119–33.
3. Pene F., Aubron C., Azoulay E. et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients. A reappraisal of indications for organ failure supports. J Clin Oncol 2006;24(4):643–9.
4. Kache S., Weiss I.K., Moore T.B. Changing outcomes for children requiring intensive care following hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Transplant 2006;10:299–303.

5. Van Gestel J.P.J., Bollen C.W., van der Tweel I. et al. Intensive care unit mortality trends in children after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-regression analysis. Crit Care Med 2008;36(10):2898–904.
6. Rubenfeld G.D., Crawford S.W. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. Ann Intern Med 1996;125:625–33.