

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

ISSN 1818-8346

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Лечение и качество
жизни больных первичным
миелофиброзом**

**Иммунофенотипическая
характеристика острого
лимфобластного лейкоза
у детей первого года жизни**

**Острый мегакариоцитарный
лейкоз: проблемы диагностики**

2

2012

ТЕПЕРЬ ВЫ МОЖЕТЕ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ!

СПРАЙСЕЛ® в дозе 100 мг в сутки:*

- способствует достижению более быстрого и глубокого ответа, чем иматиниб
- отличается благоприятным профилем безопасности, подходящим для многолетнего приема

СПРАЙСЕЛ®

ПРЕВОСХОДСТВО И ЭФФЕКТИВНОСТЬ с самого начала!

1-я линия терапии ХМЛ в ХФ

*по сравнению с иматинибом в дозе 400 мг в сутки

(1) Kantarjian H et al. N Engl J Med. 2010;362(24):2260-2270

(2) СПРАЙСЕЛ® Инструкция по медицинскому применению, февраль 2011

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:²

- Впервые выявленный хронический миелолейкоз в хронической фазе;
- Хронический миелолейкоз в хронической фазе, фазе акселерации или фазе миелоидного или лимфоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб;
- Острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

 **Bristol-Myers Squibb**

На правах рекламы

Россия, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9
Тел.: +7 (495) 755-92-67, факс: +7 (495) 755-92-62

SPRYCEL®
dasatinib

Двойной удар по болезни



- Уникальный двойной механизм действия: алкилирующий агент и антиметаболит¹
- Высокая эффективность в первой линии терапии ХЛЛ^{*2,3}
- Более эффективная и безопасная альтернатива СНОР в первой линии терапии индолентных НХЛ^{*4}
- Высокая частота ремиссий даже у предлеченных пациентов с индолентными НХЛ^{*}, в том числе рефрактерных к ритуксимабу⁵⁻⁷
- Хорошая переносимость даже у предлеченных пациентов^{5,7}

Ссылки:

1. Gandhi V. Semin Oncol 2002; 29:4-11
2. Knauf W. et al J Clin Oncol 2009; 27(26):4378-4384
3. Fischer K et al., Blood 2009; 114:Abst #205

4. Rummel MJ et al. Blood 2009;114:Abs 405
5. Friedberg et al, J Clin Oncol 2008

6. Rummel MJ et al. J Clin Oncol 2005;23:3383-9
7. Cheson BD et al. Blood 2009;114:Abs 2681

* ХЛЛ - хронический лимфолейкоз
НХЛ - неходжкинские лимфомы

Представительство «Astellas Pharma Europe B.V.»
109147, Москва, Ул. Марксистская, 16
Тел.: +7 (495) 737 07 55
Факс: +7 (495) 737 07 53

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по медицинскому
применению препарата Рибомустин.
ЛСР-006546/10

 **Рибомустин**
бендамустин

Эральфон® эпоэтин альфа

Эра новой жизни!



**ТОЧНОСТЬ В ПОДБОРЕ ДОЗИРОВКИ -
МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ!**



Препарат рекомбинантного эритропоэтина человека
Средство для профилактики и лечения анемии:

- Нефрология/Гемодиализ
- Онкология
- Акушерство/Гинекология
- ВИЧ (СПИД)
- Ревматология
- Неонатология

10000 ME 20000 ME 40000 ME

Регистрационный номер: ЛСР-006663/08 от 15.08.2008, ЛСР-008793/10 от 26.08.2010
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

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

проф., д.м.н. В.В. Птушкин,

проф., д.м.н. Б.В. Афанасьев

Ответственный секретарь

д.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)

проф., д.м.н. С.А. Румянцев (Москва)

д.м.н. Л.П. Менделеева (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 Editors

Prof. V.V. Ptushkin,

Prof. B.V. Afanasiev

Executive Secretary

D. Sci. 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. Rukavitsyn (Moscow)

Prof. S.A. Rumyantsev (Moscow)

D. Sci. L.P. Mendeleeva (Moscow)

PhD L.G. Fechina (Yekaterinburg)

D. Sci. A.L. Uss (Minsk)

EDITORIAL COUNCIL

Prof. Ye.A. Lukina (Moscow)

Prof. I.V. Poddubnaya (Moscow)

Prof. A.G. Rumyantsev (Moscow)

PhD V.A. Rossiyeв (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.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19

www.abvpress.ru

e-mail: abv@abvpress.ru

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина
Корректор В.В. Калинина
Дизайн и верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения

В.Ю. Тимохина, +7 (499) 929-96-19

e-mail: baza@abvpress.ru

Служба рекламы

В.А. Клюковкин, +7 (499) 929-96-19

e-mail: gm@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ №ФС77-36928 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Онкогематология» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1818-8346
Онкогематология. 2012. № 2. 1–72
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2012

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42167

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Городская Типография»

Тираж 3000 экз.



2012

СОДЕРЖАНИЕ

ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

<i>Л.М. Мещерякова, О.В. Пороткова, Л.Г. Ковалева, Л.Ю. Колосова</i> Лечение и качество жизни больных первичным миелофиброзом	6
<i>А.М. Попов, Г.А. Цаур, Т.Ю. Вержбицкая, О.В. Стренева, Е.В. Шориков, Л.И. Савельев, Л.Г. Фечина</i> Иммунофенотипическая характеристика острого лимфобластного лейкоза у детей первого года жизни	14
<i>Н.А. Романенко, Н.А. Потихонова, К.М. Абдулкадыров</i> Коррекция анемии у больных множественной миеломой с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов	22
<i>З.Н. Шавладзе, Д.В. Неледов, Т.П. Березовская</i> Магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге лечения поражения костного мозга при лимфоме Ходжкина	28
<i>С.Г. Владимирова, Л.Н. Тарасова, О.Ю. Скольская</i> Показатели гемостаза у больных острым миелоидным лейкозом в период манифестации заболевания	36

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

<i>М.В. Коновалова, А.В. Анисимова, А.Ю. Вашура, Е.З. Година, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев, О.А. Старунова, И.А. Хомякова, Г.Я. Цейтлин</i> Нутритивный статус детей с онкологическими заболеваниями в состоянии ремиссии по данным биоимпедансного исследования	42
--	----

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

<i>Е.А. Матвеева, А.Н. Казакова, И.И. Калинина, М.Э. Дубровина, Л.В. Байдун, М.А. Масчан, Ю.В. Ольшанская, А.А. Масчан</i> Методы молекулярной цитогенетики для диагностики острого мегакариобластного лейкоза	51
--	----

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>С.В. Семочкин, Т.Н. Толстых, А.Г. Румянцев</i> Миелодиспластические синдромы: терапевтические проблемы и решения (обзор литературы)	57
--	----

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

67

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: DIAGNOSIS, TREATMENT, SUPPORTIVE CARE

<i>L.M. Meshcheryakova, O.V. Porotkova, L.G. Kovaleva, L.Yu. Kolosova</i> Patients with primary myelofibrosis: treatment and quality of life	6
<i>A.M. Popov, G.A. Tsauro, T.Yu. Verzhbitskaya, O.V. Strenova, E.V. Shorikov, L.I. Saveliev, L.G. Fekina</i> Immunophenotypic investigation of infant acute lymphoblastic leukemia	14
<i>N.A. Romanenko, N.A. Potikhonova, K.M. Abdulkadyrov</i> Correction of anemia in multiple myeloma patients by erythropoiesis-stimulating agents	22
<i>Z.N. Shavladze, D.V. Neledov, T.P. Berezovskaya</i> Diagnosis and monitoring of bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma using magnetic resonance imaging	28
<i>S.G. Vladimirova, L.N. Tarasova, A.Yu. Skolskaya</i> Hemostasis in acute myeloid leukemia patients during disease manifestation	36

QUALITY OF LIFE AND FOLLOW-UP

<i>M.V. Kononova, A.V. Anisimova, A.Yu. Vashura, E.Z. Godina, D.V. Nikolaev, S.G. Rudnev, O.A. Starunova, I.A. Khomyakova, G.Ya. Tseytlin</i> Malnutrition in remission of childhood cancers as assessed by bioelectric impedance analysis	42
--	----

BASIC RESEARCH

<i>E.A. Matveeva, A.N. Kazakova, I.I. Kalinina, M.E. Dubrovina, L.V. Baydun, M.A. Maschan, Yu.V. Olshanskaya, A.A. Maschan</i> Molecular cytogenetics for acute megakaryocytic leukemia diagnosis	51
---	----

LITERATURE REVIEW

<i>S.V. Semochkin, T.N. Tolstykh, A.G. Rumyantsev</i> Myelodysplastic syndromes: therapeutic problems and decisions (review)	57
--	----

INFORMATION	67
--------------------------	----

Лечение и качество жизни больных первичным миелофиброзом

Л.М. Мещерякова¹, О.В. Пороткова², Л.Г. Ковалева¹, Л.Ю. Колосова¹

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва;

²БУЗ Воронежская областная клиническая больница № 1

Контакты: Людмила Михайловна Мещерякова ludmilagem@mail.ru

Первичный миелофиброз (ПМФ) относится к тем заболеваниям, вылечить которые современными методами консервативной терапии не представляется возможным. Поэтому лечение ПМФ направлено на уменьшение выраженности симптоматики болезни и улучшение качества жизни (КЖ) пациента. В данной работе проведена сравнительная оценка ответа на проводимую терапию и анализ КЖ в зависимости от метода лечения. Число случаев частичной ремиссии примерно одинаково как при лечении α -интерфероном — 55,3 %, так и при терапии цитостатическими препаратами — 48,8 %. Значимое улучшение показателей КЖ на фоне лечения было у больных при терапии α -интерфероном.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, лечение, качество жизни

Patients with primary myelofibrosis: treatment and quality of life

L.M. Meshcheryakova¹, O.V. Porotkova², L.G. Kovaleva¹, L.Yu. Kolosova¹

¹Hematological Research Center, Moscow; ²Regional Clinical Hospital № 1, Voronezh

Primary myelofibrosis (PMF) is one of the diseases that cannot be cured using modern methods of conservative therapy. Therefore, treatment aimed at reducing PMF severity and improving patient's quality of life. In this article, a comparative analysis of treatment response and quality of life depending on therapy using was shown. Partial remission rate at approximately the same level after α -interferon treatment (55.3 %) and after cytotoxic drug (48.8 %) was observed. Significant improvement in quality of life during α -interferon treatment was revealed.

Key words: primary myelofibrosis, treatment, quality of life

Введение

Первичный миелофиброз (ПМФ) — клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся поражением стволовой полипотентной клетки-предшественницы миелопоэза и повышенной продукцией миелоидных и стромальных клеток, ранним и значительным развитием фиброза костного мозга, появлением экстрамедуллярных очагов патологического гемопоэза [1–3].

Заболеваемость ПМФ составляет от 0,3 до 1,5 случая на 100 000 населения. Наиболее часто эта патология встречается в возрасте 40–60 лет, у мужчин и женщин примерно с одинаковой вероятностью [4].

В течение последнего 10-летия разработаны современные диагностические программы, появились новые подходы к лечению ПМФ. Перспективным направлением в консервативной терапии ПМФ стало лечение α -интерфероном. Препараты α -интерферона способствуют развитию регресса фиброзной ткани у части больных. При наличии компрессионного синдрома в результате массивной спленомегалии, выраженной аутоиммунной гемолитической анемии, рефрактерной тромбоцитопении с проявлениями кровоточивости, повторных инфарктах селезенки показана спленэктомия [5, 6].

В связи с многообразием клинических вариантов ПМФ отмечаются сложности при терапии, что не

приводит к развитию полной клинико-гематологической ремиссии и тем более к излечению. Поэтому анализ эффективности лечения и изучение качества жизни больных ПМФ являются одними из актуальных медико-социальных проблем.

По определению Всемирной организации здравоохранения, качество жизни (КЖ) — это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами. КЖ является единственной целью лечения пациентов в инкурабельной стадии заболевания. Вопросы КЖ имеют большое значение для выбора лечебных мероприятий. На конференции Национального института рака подтверждено, что КЖ является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевого лечения после выживаемости и более важно, чем первичный ответ на терапию [7].

Исследование КЖ наиболее показательно на различных этапах лечения больного: на момент установления диагноза, в ходе противоопухолевой терапии, после окончания лечения. В настоящее время рекомендуют включать КЖ во все онкологические клинические исследования, связанные с внедрением новых препаратов [7].

Следует отметить, что исследование КЖ — принципиально новый метод, позволяющий изучать

многоплановую картину субъективных переживаний больного, вызванных болезнью [8, 9].

Цель исследования – сравнительный анализ течения и лечения ПМФ, изучение особенностей КЖ пациентов в зависимости от проводимой терапии.

Материалы и методы

Клиническое наблюдение проведено в Гематологическом научном центре МЗ и СР РФ в научно-клиническом отделении амбулаторно-поликлинической помощи. Период наблюдения с 2006 по 2011 г. Обследование, лечение, динамическое наблюдение проведены у 164 пациентов, оценка КЖ – у 90 больных ПМФ.

Диагностика ПМФ, помимо анализа периферической крови, биохимического анализа крови, исследования лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, ультразвуковой диагностики печени и селезенки, исследования пунктата костного мозга и гистологического анализа костного мозга, цитогенетического исследования костного мозга, включает также ДНК-диагностику мутации гена *JAK2V617F* – маркера хронических миелопролиферативных заболеваний.

Для больных ПМФ характерна лейкоэритробластическая картина периферической крови (миелофтиз): умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (количество лейкоцитов до $10\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$; цифры выше $50 \times 10^9/\text{л}$ встречаются редко и почти никогда не превышают $100 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом, с единичными мета- и миелоцитами, редко миелобластами, базофилия отмечается в более чем 30 % случаев, а эозинофилия в 10 % случаев; анемия, наличие нормобластов и эритробластов, каплевидные эритроциты, нормальное или умеренно повышенное количество тромбоцитов, изменение морфологии тромбоцитов в виде вариаций – гигантские формы, причудливые формы, фрагменты циркулирующих мегакариоцитов. Отмечается увеличение селезенки (площадь селезенки $> 45 \text{ см}^2$ в зависимости от стадии заболевания при ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии).

ПМФ имеет различные варианты течения [1, 2, 10]. В зависимости от преобладания клинико-лабораторных симптомов выделены 6 вариантов ПМФ: классический, тромбоцитемический, эритремический, анемический без ретикулоцитоза, анемический с ретикулоцитозом, тромбоцитопенический.

Классический вариант характеризуется умеренной гиперплазией гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, с небольшой степенью мегакариоцитоза. Картина периферической крови типичная для ПМФ.

Тромбоцитемический вариант характеризуется тромбоцитозом (повышение количества тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$), обусловленным повышенным образованием тромбоцитов, а не увеличением продолжительности их жизни, а также увеличением числа мегакариоцитов, их размеров и полиплоидностью ядер.

Эритремический клинический вариант ПМФ характеризуется гиперплазией эритроидного и гранулоцитарного ростков, с небольшой степенью мегакариоцитоза. Картина периферической крови при эритремическом варианте: повышение гемоглобина более 160 г/л, эритроцитов более $6 \times 10^9/\text{л}$.

Анемия у больных ПМФ часто определяет клиническую картину заболевания, особенно на поздних стадиях. В основе анемического синдрома лежат сужение плацдарма кроветворения (за счет развития фиброза) и недостаточность костного мозга, неэффективность эритропоэза, депонирование и секвестрация эритроцитов в увеличенной селезенке, реже – гемолиз эритроцитов в результате аутоиммунного конфликта либо дефекта мембраны эритроцитов. Картина периферической крови при анемическом варианте ПМФ: гемоглобин ниже 100 г/л, ретикулоцитоз при гемолизе более 18 промилле. По мере прогрессирования болезни анемия нарастает, отмечается полихромазия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, появляются клетки каплевидной формы, ядросодержащие эритроциты.

В основе геморрагического синдрома у больных ПМФ чаще всего лежит тромбоцитопения, обусловленная неэффективным тромбопоэзом, усилением депонирования и деструкцией тромбоцитов в увеличенной селезенке, реже – повышенным потреблением в результате синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Картина периферической крови при тромбоцитопеническом варианте ПМФ: количество тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.

Методика изучения уровня КЖ больных ПМФ проводилась по опроснику FACT-LEU (Functional Assessment of Cancer Therapy – функциональная оценка противоопухолевой терапии), который содержит 44 пункта, сгруппированных в 5 шкал: физическое состояние (ФС), социальные/семейные взаимоотношения (ССВ), эмоциональное благополучие (ЭБ), благополучие в повседневной жизни (БПЖ), дополнительные показатели (ДП). Шкала ФС показывает, как больной оценивает свое состояние здоровья в настоящий момент (ощущает себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным). Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

ССВ определяются степенью, в которой ФС или эмоциональное состояние ограничивает семейную и социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением ФС и эмоционального состояния.

ЭБ характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии. БПЖ предполагает оценку степени, в которой ФС и эмоциональное

состояние мешают выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т. п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением ФС и эмоционального состояния. ДП определяют, насколько выражены симптомы болезни и влияние заболевания на психическое здоровье пациентов. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о прогрессирующем течении заболевания, неустойчивости в психоэмоциональном состоянии больного.

Суммарная оценка может составлять как минимум 0 баллов и как максимум 176. Чем ближе суммарная оценка к максимуму, тем более высокий уровень КЖ у пациента [11–13].

Заполнение опросника больными проводилось в 4 временных интервалах: после факта установления диагноза, через 6 мес от начала терапии, через 2 и 4 года терапии.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета SPSS 13.0 для Windows. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Так как установлено, что более 80 % количественных признаков в группах не имели нормального распределения, для анализа данных использованы только непараметрические критерии. Количественные данные представлены в виде медианы (Me), размаха (min; max) и интерквартильного размаха (25 %; 75 %). Изучение различий в группах проводилось с использованием следующих критериев: Краскела–Уоллиса (более 2 независимых выборок; количественные признаки), χ^2 Пирсона (независимые выборки; качественные признаки), критерия Манна–Уитни (сравнение 2 независимых выборок), критерия Фридмана (непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа для повторных измерений).

При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости определялось при $p < 0,05$.

Для лечения ПМФ в наблюдаемой группе больных использовались следующие виды терапии: симптоматическая, цитостатическая, интерферонотерапия и спленэктомия.

Симптоматическое лечение получали те больные, которым была не показана специфическая терапия ввиду минимальных проявлений болезни (небольшие размеры селезенки, отсутствие тромбоцитоза, лейкоцитоза в клиническом анализе крови). Симптоматическая терапия включала: препараты железа, витамины, эритропоэтины, дезагреганты, гемоэкспузии, эритроцитозферез.

Цитостатическую терапию назначали для купирования гипертромбоцитоза и сокращения размеров

селезенки при наличии спленомегалии. Из цитостатических препаратов применяли гидреа в суточной дозе от 1000 мг до 3000 мг с последующим переводом пациента на поддерживающую терапию 500 мг в сутки. Из интерферонов применяли реаферон, роферон, интрон А в дозе 3 млн МЕ ежедневно в течение 4 мес с последующим переходом на 3 раза в неделю подкожно на протяжении от 1 года до 3 лет и более.

Показаниями к спленэктомии были: спленомегалия с компрессионным синдромом при невозможности применения средств, сокращающих размеры селезенки; гемолитическая анемия, рефрактерная к иммунодепрессивной терапии; глубокая аутоиммунная тромбоцитопения (ниже $40 \times 10^9/\text{л}$) с геморрагическим синдромом или без него, рефрактерная к кортикостероидным препаратам и препятствующая адекватной цитостатической терапии. Оперативное удаление селезенки противопоказано при бластной трансформации, быстром прогрессировании процесса на стадии предвестников бластной трансформации, особенно с анемическим синдромом и выраженным фиброзом костного мозга, при интоксикации, наличии тяжелых некомпенсируемых сопутствующих заболеваний [1, 6, 14].

Для получения статистического анализа, с целью достижения однородности сравниваемых групп, решено включить в него данные 3 клинических вариантов ПМФ: классического, анемического, тромбоцитемического и 2 видов лечения (цитостатические препараты и α -интерферон).

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки эффективности терапии в исследуемой группе использовались модифицированные критерии ответа при лечении ПМФ, разработанные экспертами Международной рабочей группы по исследованию и лечению миелофиброза (IWG-MRT) [15].

Полная ремиссия:

- полное разрешение связанных с заболеванием симптомов и жалоб, включая нормализацию объема селезенки по результатам компьютерной томографии;

- ремиссия со стороны количества клеток в периферической крови, определяемая как уровень гемоглобина выше 110 г/л, количество тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютное количество нейтрофилов не менее $1 \times 10^9/\text{л}$. Все 3 показателя клинического анализа крови не должны превышать верхнюю границу нормы;

- нормальная лейкоцитарная формула с исчезновением содержащих ядра эритроцитов, бластов и незрелых миелоидных клеток из мазка периферической крови при отсутствии спленэктомии;

- гистологическая ремиссия со стороны костного мозга, определяемая как нормальное для данного возраста количество клеток в костном мозге, не бо-

лее 5 % миелобластов и остеомиелофиброз не выше I стадии;

- у пациентов с полной ремиссией полный цитогенетический ответ определяется как невозможность выявления цитогенетических отклонений в случае их наличия в анамнезе; частичный цитогенетический ответ определяется как снижение количества патологических метафаз на 50 % и более. В обоих случаях необходимо провести анализ не менее 20 метафаз в периферической крови или костном мозге. Большой молекулярный ответ определяется как отсутствие определенных ассоциированных с заболеванием мутаций в гранулоцитах периферической крови в ранее положительных случаях.

В нашем исследовании полная клинико-гематологическая ремиссия не получена.

Частичная ремиссия:

- полное разрешение связанных с заболеванием симптомов и жалоб;

- в данной работе отмечено уменьшение объема селезенки на 50 % по результатам компьютерной томографии;

- ремиссия со стороны количества клеток в периферической крови, определяемая как уровень гемоглобина выше 110 г/л, количество тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютное количество нейтрофилов не менее $1 \times 10^9/\text{л}$. Все 3 показателя клинического анализа крови не должны превышать верхнюю границу нормы;

- нормальная лейкоцитарная формула с исчезновением содержащих ядра эритроцитов, бластов и незрелых миелоидных клеток из мазка периферической крови при отсутствии спленэктомии.

Гистологическая ремиссия и цитогенетический ответ не были включены в критерии частичной ремиссии.

Клиническое улучшение (наличие одного из следующих критериев):

- увеличение уровня гемоглобина минимум на 20 г/л или достижение независимости от трансфузий (применимо только к пациентам с исходным уровнем гемоглобина менее 100 г/л);

- уменьшение спленомегалии минимум на 35 % по результатам компьютерной томографии;

- минимальное увеличение количества тромбоцитов на 100 % и абсолютное количество тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ (применимо только к пациентам с исходным количеством тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$);

- минимальное увеличение абсолютного количества нейтрофилов на 100 % и абсолютное их количество $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (применимо только к пациентам с исходным абсолютным количеством нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$).

Прогрессирование ПМФ проявляется наличием одного из следующих критериев:

- нарастание спленомегалии, определяемое как увеличение объема селезенки по результатам ком-

пьютерной томографии на 25 % и более от исходного уровня;

- бластная трансформация, подтвержденная количеством бластов в костном мозге 20 %;

- повышение процента бластов в периферической крови на 20 % за период не менее 1 недели.

На рис. 1 представлен анализ эффективности терапии α -интерфероном у больных ПМФ с учетом клинического варианта заболевания.

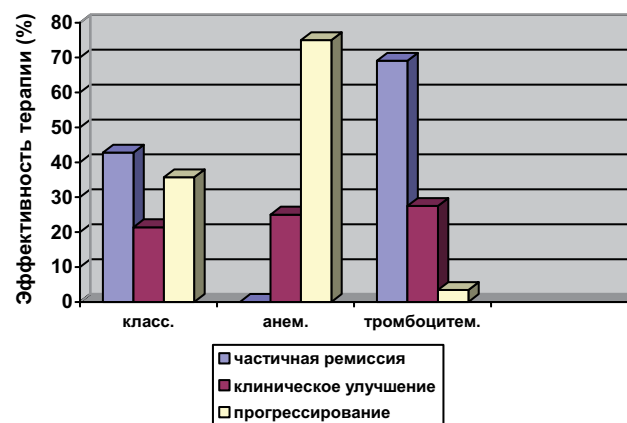


Рис. 1. Эффективность α -интерферона у больных ПМФ с учетом клинического варианта заболевания

При лечении препаратами α -интерферона достижение частичной ремиссии значительно чаще наблюдалось при тромбоцитемическом варианте ПМФ (69,1 %), в то время как при классическом варианте процент частичных ремиссий составил 42,8 %. Клиническое улучшение при терапии α -интерфероном примерно в одинаковом проценте случаев зафиксировано у больных с классическим, анемическим и тромбоцитемическим вариантами ПМФ – 21,4 %, 25 % и 27,5 % соответственно. Прогрессирование заболевания чаще встречалось при анемическом варианте ПМФ (75 %) и реже при тромбоцитемическом варианте болезни – у 3,4 % больных.

На рис. 2 представлен анализ эффективности цитостатической терапии у больных ПМФ с учетом клинического варианта заболевания.

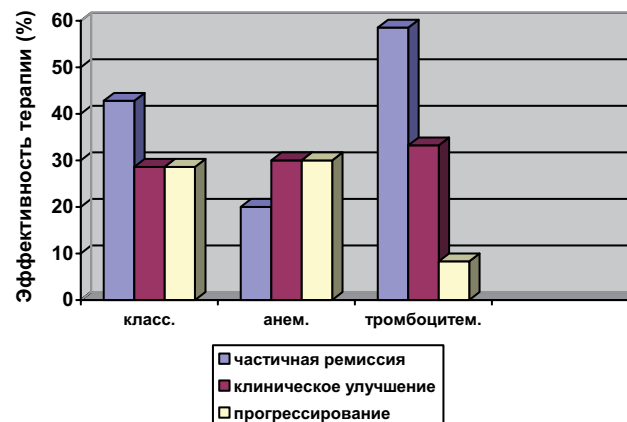


Рис. 2. Эффективность цитостатической терапии у больных ПМФ с учетом клинического варианта заболевания

Достоверных различий в эффективности цитостатических препаратов ни для одного из клинических вариантов не выявлено. Отмечается тенденция к меньшему прогрессированию у больных с тромбоцитемическим вариантом ПМФ.

На рис. 3 представлено сравнение эффективности цитостатической терапии и терапии α -интерфероном при лечении больных ПМФ.

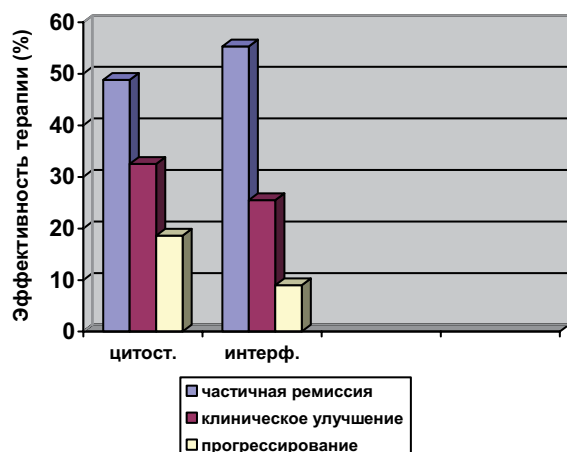


Рис. 3. Сравнение эффективности цитостатической терапии и терапии α -интерфероном при лечении больных ПМФ

Частичная ремиссия достигнута у 55,3 % пациентов при лечении препаратами α -интерферона и у 48,8 % при цитостатической терапии. Клиническое улучшение примерно одинаково встречалось при лечении как цитостатическими средствами, так и α -интерфероном — 32,5 % и 25,5 % соответственно. Прогрессирование процесса чаще наблюдалось после цитостатического лечения (18,6 %). Достоверных различий не выявлено.

За время наблюдения прогрессирование заболевания отмечено у 21 (18,4 %) больного (табл. 1).

Таблица 1. Прогрессирование ПМФ

Прогрессирование ПМФ	Число больных	%
бластный криз	7	33,4
анемия с/без ретикулоцитоза	4/2	19/9,5
итого анемий	6	28,5
спленомегалия без/с развитием портальной гипертензии	3/2	14,3/9,5
итого спленомегалий	5	23,8
лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$	3	14,3
Всего	21	100

Из данных табл. 1 видно, что наиболее частым видом прогрессирования ПМФ был бластный криз — 33,4 % пациентов. Бласттрансформация развивалась

в среднем на 5,8 году заболевания. Нарастающее снижение гемоглобина было у 28,5 % больных, из них у 19 % наблюдался аутоиммунный гемолиз и у 9,5 % анемия без ретикулоцитоза. На третьем месте по частоте стоит постепенное увеличение селезенки с развитием спленомегалии — 23,8 % больных, из них у 9,5 % с синдромом портальной гипертензии. Лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$ отмечался в 14,3 % случаев.

Таким образом, сравнение эффективности α -интерферона и цитостатической терапии показало отсутствие статистически значимых различий в преимуществе того или иного вида лечения. При оценке эффективности терапии с учетом клинического варианта заболевания достоверно лучшие результаты показала терапия α -интерфероном при лечении больных с тромбоцитемическим вариантом ПМФ.

За период наблюдения умерло 11 (9,6 %) пациентов (рис. 4).

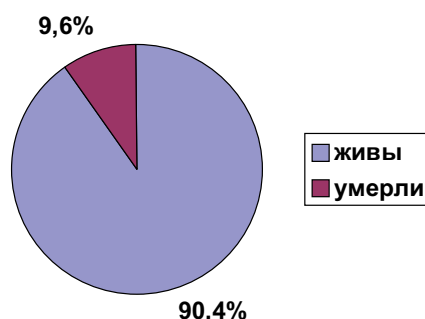


Рис. 4. Летальность больных ПМФ

Среди умерших больных ПМФ 36,3 % мужчин и 63,7 % женщин. Средний возраст умерших составил 65,4 года (у мужчин — 63,7 года, у женщин — 66,4 года). Среднестатистический житель России мужского пола живет 58,8 года, а у российских женщин показатель средней продолжительности жизни составляет 72 года [16].

Данные о летальности больных ПМФ в зависимости от вида терапии представлены в табл. 2.

Таблица 2. Летальность больных ПМФ в зависимости от лечения (% больных)

Летальность	α -интерферон	Цитостатическая терапия
живы	91,5	90,7
умерли	8,5	9,3

Из табл. 2 видно, что летальность больных ПМФ не зависела от вида терапии. Общая 5-летняя выживаемость больных ПМФ составила 95 %.

Полученные данные показывают, что градация критериев эффективности лечения при ПМФ неудобна даже со статистической точки зрения, так как имеет место неопределенность начальной точки, состояние ремиссии представляет собой рекуррентное событие, мало летальных случаев, общая 5-летняя

выживаемость близка к 100 %, поэтому мы обратились к другим точкам мониторингирования эффективности лечения — оценке КЖ пациентов.

Проведен сравнительный анализ КЖ больных ПМФ перед началом предполагаемого лечения (рис. 5).

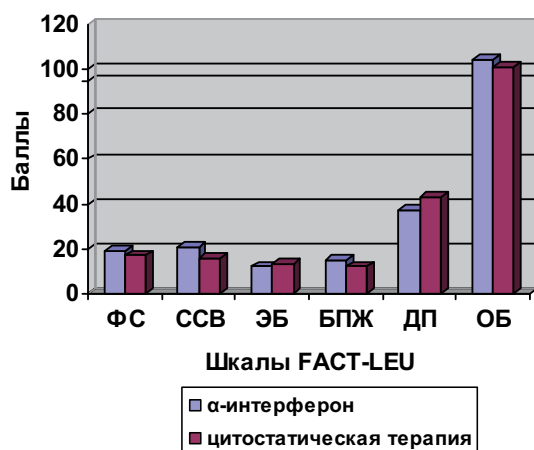


Рис. 5. Сравнительный анализ КЖ больных ПМФ перед началом предполагаемого лечения
Примечание (здесь и на рис. 6–10). ОБ — общий балл.

Оценка больными своего КЖ перед началом лечения показала достаточно высокий уровень нарушения КЖ: количество баллов по каждой шкале опросника было значительно меньше максимально возможного. ССВ и БПЖ выше оценивали больные, которым планировали проведение терапии α-интерфероном, в то время как симптомы заболевания (шкала ДП) были менее выражены у пациентов, в дальнейшем получавших цитостатические препараты. Следует отметить, что соотношение мужчин и женщин в обеих группах было примерно одинаковым: 36 % и 64 % — при терапии α-интерфероном, 28 % и 72 % — при цитостатическом лечении. Средний возраст больных составил 53 и 55,3 года соответственно.

На рис. 6 представлен сравнительный анализ КЖ больных ПМФ через 6 мес терапии с учетом вида лечения.

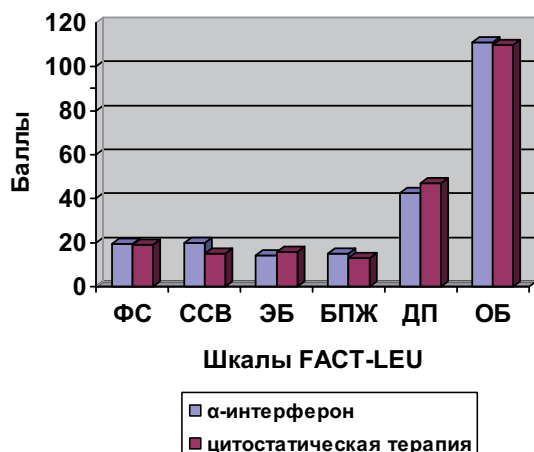


Рис. 6. Сравнительный анализ КЖ больных ПМФ через 6 мес терапии с учетом вида лечения

Показатели КЖ по ФС, ЭБ и БПЖ практически не изменялись и значимо не отличались в исследуемых группах через 6 мес терапии. На фоне лечения улучшились параметры КЖ, оцениваемые по ДП, достоверно высший балл зафиксирован при цитостатическом лечении. Несмотря на то что проявления болезни в большей степени уменьшились при лечении цитостатическими препаратами, общий балл КЖ через 6 мес лечения остается практически одинаковым как при лечении α-интерфероном, так и при цитостатической терапии.

На рис. 7 представлен сравнительный анализ КЖ больных ПМФ через 2 года терапии с учетом вида лечения.

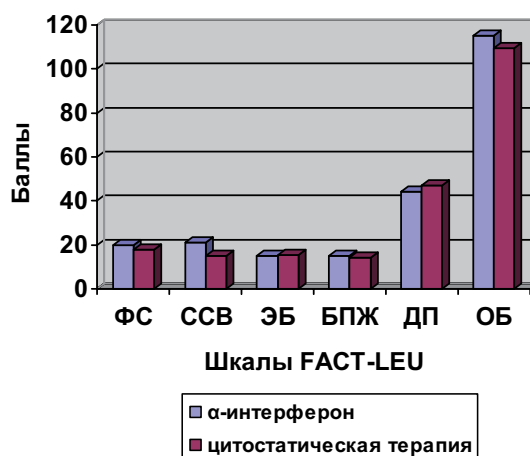


Рис. 7. Сравнительный анализ КЖ больных ПМФ через 2 года терапии с учетом вида лечения

Через 2 года на фоне терапии α-интерфероном сохранялся достоверно высокий балл КЖ по шкале ССВ, показывающий достаточный уровень социальной, семейной активности и общения. КЖ по ДП улучшилось при лечении α-интерфероном. Таким образом, через 2 года терапии клинические проявления болезни и влияние заболевания на психическое здоровье (шкала ДП) в группе больных, получавших препараты α-интерферона и цитостатические препараты, стали практически одинаковыми. Однако общий балл КЖ стал достоверно выше при терапии α-интерфероном.

Динамика КЖ больных ПМФ через 4 года наблюдения с учетом вида лечения представлена на рис. 8.

Исследование КЖ больных ПМФ в динамике с учетом вида терапии показало, что через 4 года лечения общий балл КЖ достоверно выше в группе пациентов, получавших терапию α-интерфероном (118,5 балла против 110 баллов).

На рис. 9 представлены параметры КЖ больных ПМФ при терапии α-интерфероном в различные сроки наблюдения.

Можно отметить, что КЖ больных на фоне лечения препаратами α-интерферона практически не претерпело никаких изменений по показателям ФС, ССВ

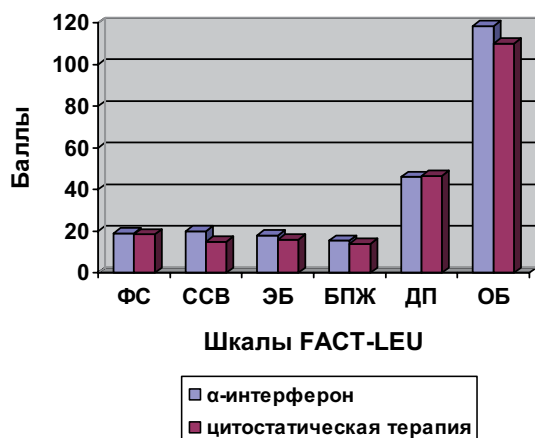


Рис. 8. Сравнительный анализ КЖ больных ПМФ через 4 года терапии с учетом вида лечения

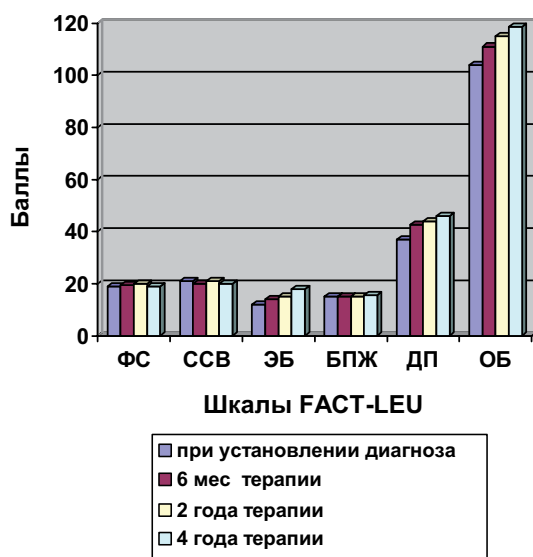


Рис. 9. Параметры КЖ больных ПМФ при терапии α-интерфероном в различные сроки наблюдения

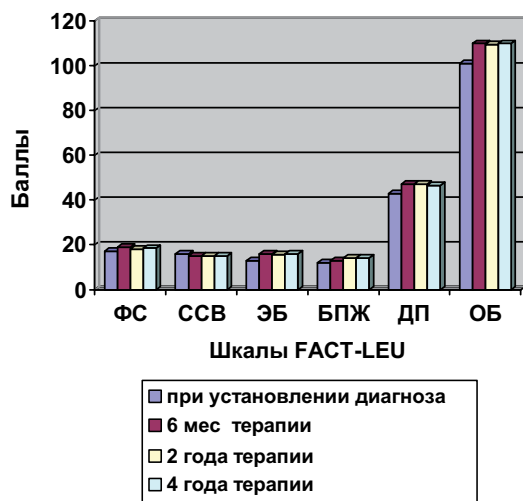


Рис. 10. Параметры КЖ больных ПМФ при цитостатической терапии в различные сроки наблюдения

и БПЖ. ЭБ на фоне лечения значительно улучшилось до 18 баллов, при первоначальных 12, т. е. улучшилось настроение, показатель положительных эмоций у пациентов, снизилось чувство тревоги. КЖ, оцениваемое по ДП, также значительно улучшалось на фоне лечения у больных данной группы с 37 до 46 баллов, меньше стали беспокоить симптомы заболевания, такие как слабость, утомляемость; улучшилась работоспособность больных. Переносимость α-интерферона была вполне удовлетворительной у 83 % больных. Таким образом, общий балл КЖ при лечении α-интерфероном достоверно повысился со 104 до 118,5 балла.

На рис. 10 представлены параметры КЖ больных ПМФ при цитостатической терапии в различные сроки наблюдения.

У больных при лечении цитостатическими препаратами показатель ФС, ССВ не изменялся за время наблюдения. Отмечалась тенденция к повышению БПЖ. Значимое улучшение общего балла КЖ со 101 до 110 баллов происходит за счет улучшения ЭБ больных и ДП в течение первых месяцев терапии, останавливаясь также на одном уровне через 2 и 4 года наблюдения.

Заключение

Определено, что эффективность терапии цитостатическими препаратами и α-интерфероном у больных ПМФ одинакова. Однако на терапии α-интерфероном достоверно чаще достигается частичная ремиссия у больных с тромбоцитемическим вариантом ПМФ.

Показано, что КЖ больных ПМФ до начала цитостатической терапии и лечения α-интерфероном было значительно снижено — 101 и 104 балла, при максимально возможных 176 баллах по опроснику FACT-LEU.

Выявлено, что значимое улучшение КЖ на фоне терапии α-интерфероном в течение всего периода наблюдения получено за счет повышения ЭБ больных и ДП (улучшение настроения, положительных эмоций у пациентов, снижение чувства тревоги, меньше стали беспокоить симптомы заболевания, такие как слабость, утомляемость; улучшение работоспособности).

КЖ при цитостатической терапии улучшается в первые 6 мес. лечения, оставаясь на уровне плато через 2 и 4 года наблюдения.

Доказано, что КЖ больных ПМФ выше при терапии α-интерфероном, чем при цитостатическом воздействии.

Идея исследования КЖ уникальна тем, что она открывает возможности точного описания и измерения сложной гаммы многоплановых нарушений, которые происходят с больным в процессе развития заболевания и лечения, и данные, качественные по природе, преобразуются в количественный показатель.

Методика изучения КЖ у больных ПМФ отработана, она несложна в применении и может быть рекомендована как дополнительный критерий оценки результатов лечения.

Л и т е р а т у р а

1. Мещерякова Л.М., Ковалева Л.Г. и соавт. Патофизиологические основы лечения сублейкемического миелоза. Патофизиология крови. Экстремальные состояния. Под ред. А.И. Воробьева и Н.А. Горбуновой. М., 2004. С. 122–135.
2. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 290–300.
3. Рукавицын О.А., Поп В.П., Серяков А.П. Результаты клинико-гематологического и гистоморфометрического исследований больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Гематол и трансфузиол 2003;48(1):22–6.
4. Руководство по гематологии. Под ред. акад. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003. Т. 2. С. 16–29.
5. Гематология. Под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова. СПб., 2008. С. 290–296.
6. Ковалева Л.Г., Карагюлян С.Р. и соавт. Спленэктомия при сублейкемическом миелозе. Гематол и трансфузиол 2004;49(5):14–21.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М., 2007.
8. Новик А.А., Абдулкадыров К.М., Янов Ю.К. и соавт. Современные подходы к исследованию качества жизни в онкологии и гематологии. Пробл гематол и перел крови 1999;2:45–51.
9. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: Элби, 1999. С. 140.
10. Pettit J.E., Lewis S.M., Nicholas A.W. Transitional myeloproliferative disorder. Brit J Haemat 1979;43(2):167–84.
11. FACIT organization: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – www.facit.org.
12. Cella D.F., Tulskey D.S., Gray G. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;11(3):570–9.
13. Bonomi A.E., Cella D.F., Hahn E.A. et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. Qual Life Res 1996;5(3):309–20.
14. Ковалева Л.Г., Карагюлян С.Р., Колосова Л.Ю., Мещерякова Л.М. Анализ результатов спленэктомии при сублейкемическом миелозе. Тезисы Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». Санкт-Петербург, 8–10 июня 2004 г. С. 37.
15. Tefferi A., Barosi G., Mesa R.A. et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Blood 2006;108(5):1497–503. Epub 2006 May 4.
16. Продолжительность жизни российских мужчин – самая низкая в Европе. <http://www.languages-study.com/demography/russia-short-life.html>.

Иммунофенотипическая характеристика острого лимфобластного лейкоза у детей первого года жизни

А.М. Попов^{1,2}, Г.А. Цаур^{1,2}, Т.Ю. Вержбицкая^{1,2}, О.В. Стренева^{1,2},
Е.В. Шориков^{1,2}, Л.И. Савельев^{1,2,3}, Л.Г. Фечина^{1,2}

¹ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», Екатеринбург;

²ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург;

³ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», Екатеринбург

Контакты: Александр Михайлович Попов uralcytometry@gmail.com

Цель исследования — описание иммунофенотипа острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей первого года жизни. В исследование было включено 64 пациента (29 мальчиков и 35 девочек) с острым лейкозом (ОЛ) в возрасте от 0 до 11 месяцев включительно. Частота выявления ОЛЛ составила 67,19 % от всех ОЛ у детей первого года жизни, что было несколько реже, чем у детей более старшего возраста (87,69 %). В исследуемой группе преобладал В1-ОЛЛ (60,46 %), на долю же наиболее частого в других возрастных группах В11-ОЛЛ приходилось лишь 30,23 %. Отсутствие экспрессии CD10 и CD20, а также высокая экспрессия CD45, CD15, CD65 и NG2 характеризовали иммунофенотип опухолевых клеток при наличии перестроек гена MLL. Диагностическая эффективность выявления экспрессии NG2 для прогнозирования наличия перестроек гена MLL оказалась наиболее высокой. Экспрессия CD34 и CD65 была более характерна для пациентов с наличием MLL-AF4(+). Таким образом, иммунофенотип ОЛЛ из В-линейных предшественников у детей младше 1 года существенно различается в зависимости от наличия или отсутствия перестроек гена MLL. Экспрессия NG2, CD45, CD133, CD15, а также отсутствие экспрессии CD10, CD20 позволяют прогнозировать наличие какой-либо перестройки гена MLL при ОЛЛ у детей первого года жизни, при этом наибольшей диагностической эффективностью обладает наличие экспрессии NG2.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети первого года жизни, проточная цитометрия

Immunophenotypic investigation of infant acute lymphoblastic leukemia

A.M. Popov^{1,2}, G.A. Tsaur^{1,2}, T.Yu. Verzhbitskaya^{1,2}, O.V. Strenева^{1,2},
E.V. Shorikov^{1,2}, L.I. Savelyev^{1,2,3}, L.G. Fechina^{1,2}

¹Pediatric Oncology and Hematology Centre, Regional Children's Hospital, Yekaterinburg;

²Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg;

³Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

Aim of the study — immunophenotype description of infant acute lymphoblastic leukemia (ALL). 64 patients (29 boys and 35 girls) with acute leukemia (AL) aged from 0 to 11 months were included in the current study. ALL was found less frequently in infants than in older children (67.19 % and 87.69 %, respectively). B1-ALL was the most common immunological ALL type (60.46 %) in infant ALL, while B11-ALL was notably less frequent compared with other age groups (30.23 %). Significant immunophenotypic differences were observed in patients with and without MLL gene rearrangements. Number of cases in those tumor cells expressed CD10, CD20, CD45, CD133, CD15, NG2 varied between MLL-positive and MLL-negative groups. CD10- and CD20-negativity, high CD45, CD15, CD65 and NG2 expression were immunophenotypic signatures of MLL-rearranged infant ALL, although NG2 had the highest diagnostic efficacy. High CD34 and CD65 expression was frequently associated with presence of MLL-AF4 fusion gene. Thus infants' B-cell precursor ALL immunophenotype differs significantly due to the presence of MLL gene rearrangements. Diagnostic immunophenotyping of infants' ALL allows predicting presence of MLL rearrangements and NG2 is the most applicable single marker.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, infants, flow cytometry

Результаты терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей заметно улучшились в течение последних 10-летий [1–6]. В то же время в некоторых группах пациентов выживаемость по-прежнему остается невысокой [3, 7]. Одной из таких групп являются дети первого года жизни [7–12]. ОЛЛ у детей первого года жизни характеризуется особенным, отличающимся от детей более старшего возраста, профилем экспрессии генов [13–16], высокой частотой выявления перестроек гена MLL [17–19] и крайне неблагоприятным прогнозом [7–12]. Наиболее часто упоминаемыми факторами риска ОЛЛ у па-

циентов данной возрастной группы являются наличие перестроек гена MLL [9, 11, 12, 20–29], возраст младше 6 месяцев [11, 20, 23, 25–27, 29–33], инициальный гиперлейкоцитоз [11, 25, 27, 30, 32], инициальное поражение центральной нервной системы [25], иммунофенотип с отсутствием экспрессии CD10 [24–27, 30, 32, 34–36], экспрессия лимфобластами миелоидных антигенов [20, 34, 36], плохой ответ на монотерапию кортикостероидами [11, 25], длительное сохранение минимальной остаточной болезни [37, 38].

В работе S. Armstrong et al. было впервые показано, что опухолевые клетки при острых лейкозах

(ОЛ), ассоциированных с перестройками гена *MLL*, по профилю экспрессии генов отличаются от blasts при стандартных ОЛЛ и остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) [13]. В дальнейшем было установлено, что по профилю экспрессии генов ОЛЛ и ОМЛ, ассоциированные с перестройками гена *MLL*, ближе друг к другу по сравнению с ОЛЛ и ОМЛ без данных перестроек соответственно [14–16]. Таким образом, наличие перестроек гена *MLL* обуславливает развитие биологически совершенно особенной опухоли, сложно поддающейся терапии. В то же время ОЛЛ у детей первого года жизни без перестроек гена *MLL* характеризуются лучшим прогнозом по сравнению с *MLL*(+)-пациентами [9, 11, 12, 20–29], однако и в группе *MLL*(-) далеко не всегда удается достичь результатов лечения, сопоставимых с результатами терапии у детей более старшего возраста [11, 20–28]. В работе R. Stam et al. было показано, что профиль экспрессии генов у детей первого года жизни при ОЛЛ без перестроек гена *MLL* отличается от такового у детей старше 1 года и близок к ОЛЛ у детей младше 1 года с наличием перестроек гена *MLL* [15].

Опухолевые клетки с наличием перестроек гена *MLL* имеют специфический иммунофенотип, характеризующийся частым отсутствием экспрессии CD10 [19, 36, 39–43], коэкспрессией миелоидных антигенов [36, 39–43], экспрессией нейтрального маркера NG2 [39–46]. В то же время комплексное описание иммунофенотипа ОЛЛ у детей первого года жизни как с наличием перестроек гена *MLL*, так и с их отсутствием в литературе встречается крайне редко [36, 39].

Цель исследования — описание иммунофенотипа ОЛЛ у детей первого года жизни.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в Лаборатории иммунофенотипирования гемобластозов Отдела детской онкологии и гематологии ОДКБ № 1 г. Екатеринбург с октября 2005 г. по июль 2011 г. Из 332 детей, у которых было проведено исследование первичного иммунофенотипа, 64 ребенка (29 мальчиков и 35 девочек) были в возрасте до 11 месяцев включительно. Эти пациенты составили исследуемую группу.

Иммунофенотипирование опухолевых клеток в костном мозге производилось методом 4–6-цветной проточной цитометрии на приборах “FACS Canto” и “FACS Canto II” (Becton & Dickinson (BD), США). Настройка проточных цитометров производилась с использованием калибровочной системы “7-color Setup Beads” (BD). Мониторинг стабильности работы приборов осуществлялся при помощи калибровочных систем “Cytometer Setup and Tracking” (BD) и “DAKO Fluorospheres” (Dako, Дания). Использовались моноклональные антитела (МКАТ), меченные флуоресцеинизотиоцианатом (FITC), R-фикоэритрином (PE), перидинин-хлорофилл протеином (PerCP), аллофико-

цианином (APC), а также тандемными конъюгатами PE с цианином 7 (Cy7), PerCP с цианином 5.5 (Cy5.5) и APC с Cy7. Для иммунофенотипирования применялись МКАТ, представленные в табл. 1. Окрашивание первичномеченными МКАТ производилось согласно инструкции производителя.

Таблица 1. МКАТ, применявшиеся для первичного иммунофенотипирования ОЛ

Флюорохром	МКАТ
FITC	CD58, CD45, CD99, CD7, CD65*, CD15, CD33, CD10, CD19, CD4, CD3, MPO, CD64, CD66b, CD61, CD5, CD71, IgM, Kappa
PE	CD10, CD7, CD34, NG2*, CD1a, CD45, CD22, CD133**, CD13, CD8, CD58, CD20, CD79a, TdT, CD38, CD11a, CD11b, CD11c, CD2, CD235, CD99, Lambda
PerCP	CD19, CD20, CD8, CD45, CD34
PerCP-Cy5.5	CD20, CD33, CD38, CD19, CD79a, CD5
PE-Cy7	CD34, CD13, CD3, CD56, CD10, CD38
APC	CD19, CD117, CD3, CD133**, CD56, CD2, CD79a, CD10, CD38, TdT, IgM
APC-Cy7	CD45, CD20, CD14, CD3, CD4

Примечание: * — антитела производства Beckman Coulter (США);
** — антитела производства Miltenyi Biotec (Германия);
остальные антитела произведены Becton & Dickinson (США).

Для определения экспрессии NG2 использовали антитело 7.1-PE (Beckman Coulter, США). Для сравнения данных флуоресценции, полученных на разных приборах, среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) пересчитывали в количество молекул эквивалентного растворимого флюорохрома (MESF) при помощи калибровочных частиц “Quanti Brite” (BD), содержащих известное количество молекул PE.

Результаты иммунофенотипирования оценивали при помощи программного обеспечения FACS Diva 4.0-6.1 (BD). Анализировали не менее 10 000 ядродержащих клеток. Опухолевые клетки выделяли на точечных графиках по экспрессии CD45, значениям параметра бокового светорассеяния и экспрессии линейно-ассоциированных маркеров (CD19, CD7, CD33). Дальнейший анализ проводили при помощи гистограмм. Согласно критериям группы EGIL [47] популяцию считали позитивной, если 20 % и более клеток экспрессировали исследуемый антиген. В качестве негативного контроля использовали сохранившиеся в образце нормальные клетки. Определение иммунологических вариантов производили также согласно критериям EGIL [47].

Для цитогенетического анализа использовали клетки костного мозга и периферической крови, которые брали до начала терапии и культивировали в течение 24 ч. Препараты окрашивали G-методом с предварительной обработкой трипсином.

Анализировали не менее 20 метафазных пластинок. Кариотипирование проводили в соответствии с международной номенклатурой хромосом человека [48]. В 26 случаях дополнительно проводили исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с локус-специфичным зондом LSI MLL Dual Color Break Apart Rearrangement Probe (Abbott, США) согласно инструкции производителя, а у 1 пациента также с зондами LSI MYC Dual Color, Dual Fusion Break Apart Rearrangement Probe и LSI IGH Dual Color Break Apart Probe (оба Abbott, США).

У всех пациентов исследовались следующие химерные транскрипты: *MLL-AF4*, *MLL-MLLT1*, *MLL-MLLT3*, *MLL-MLLT4*, *MLL-MLLT10*, *MLL-ELL*. Пациентам, у которых не были обнаружены вышеуказанные химерные транскрипты, дополнительно определяли экспрессию *MLL-SEPT9*, *MLL-MLLT11*, *MLL-EPS15*. Выявление химерных транскриптов проводили методом гнездовой обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) по ранее описанному протоколу [49–51].

У 37 пациентов проведено исследование геномной ДНК, выделенной из ядросодержащих клеток костного мозга, при помощи длинной инвертированной ПЦР с целью определения точки разрыва в гене *MLL* и гене-партнере [52].

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 6.0. Статистическая значимость различий определялась при помощи непараметрических критериев χ^2 и Манна–Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Для оценки возможного прогнозирования наличия перестроек гена *MLL* для каждого иммунологического маркера рассчитывали диагностическую чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результа-

тов, а также общую диагностическую эффективность теста [53].

Результаты исследования

Распределение вариантов ОЛ, по данным иммунофенотипирования, у пациентов первого года жизни ($n = 64$) и более старших детей ($n = 268$) показано на рис. 1. У детей первого года жизни ОЛЛ выявлялся достоверно реже ($p = 0,0001$), а ОМЛ и острый билинейный лейкоз (ОБЛЛ) – достоверно чаще ($p = 0,0076$ и $p = 0,0047$ соответственно), чем у пациентов старше 1 года. Для острого бифенотипического лейкоза (ОБфЛ) и острого недифференцированного лейкоза (ОНдЛ) значимых различий обнаружено не было ($p = 0,3568$ и $p = 0,4354$ соответственно). У 1 пациента исследуемой группы blasts имели иммунофенотип ОМЛ, в то время как при цитоморфологическом исследовании был определен ОЛЛ.

Распределение иммунологических вариантов ОЛЛ у пациентов первого года жизни ($n = 43$) и более старших детей ($n = 235$) показано на рис. 2.

Среди ОЛЛ у детей первого года жизни преобладали ОЛЛ из В-линейных предшественников. На долю же ВIV-ОЛЛ и Т-линейных ОЛЛ суммарно приходилось менее 5 % случаев. Среди иммунологических вариантов ОЛЛ в исследуемой группе доминировал ВI, который выявлялся статистически значимо чаще, чем у пациентов старше 1 года ($p < 0,0001$), в то время как ВII-ОЛЛ у детей первого года жизни встречался значительно реже ($p < 0,0001$). Для ВIII-ОЛЛ, ВIV-ОЛЛ и Т-линейных ОЛЛ значимых различий обнаружено не было ($p = 0,2197$, $p = 0,9668$ и $p = 0,0932$ соответственно).

В 32 (78,5 %) из 41 случая ОЛЛ из В-линейных предшественников у детей первого года жизни были

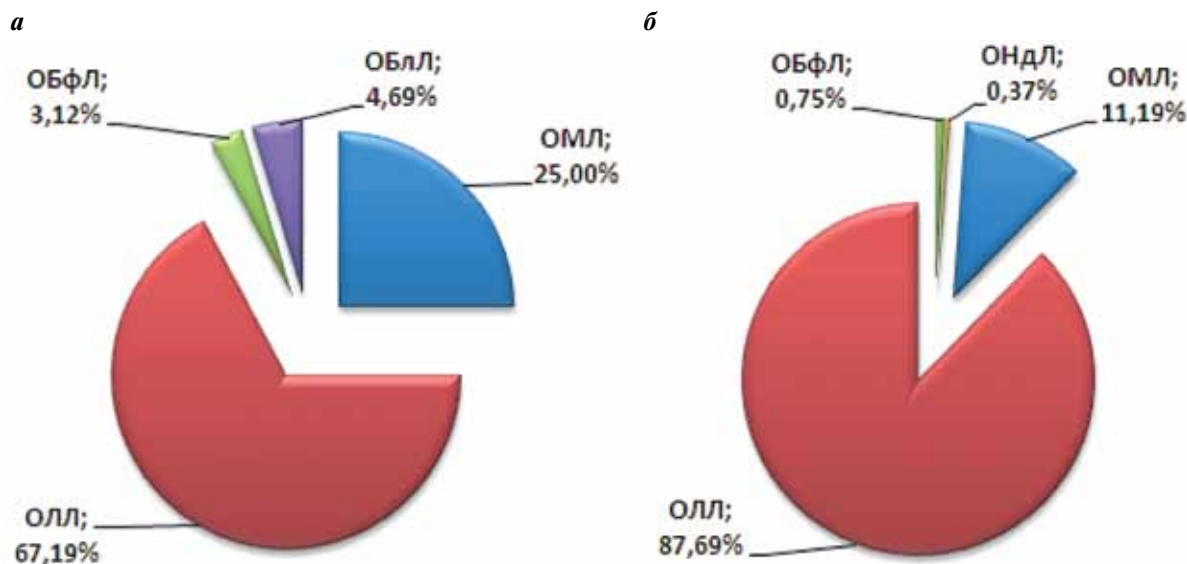


Рис. 1. Распределение вариантов ОЛ, по данным иммунофенотипирования: а – у пациентов первого года жизни ($n = 64$), б – у более старших детей ($n = 268$)

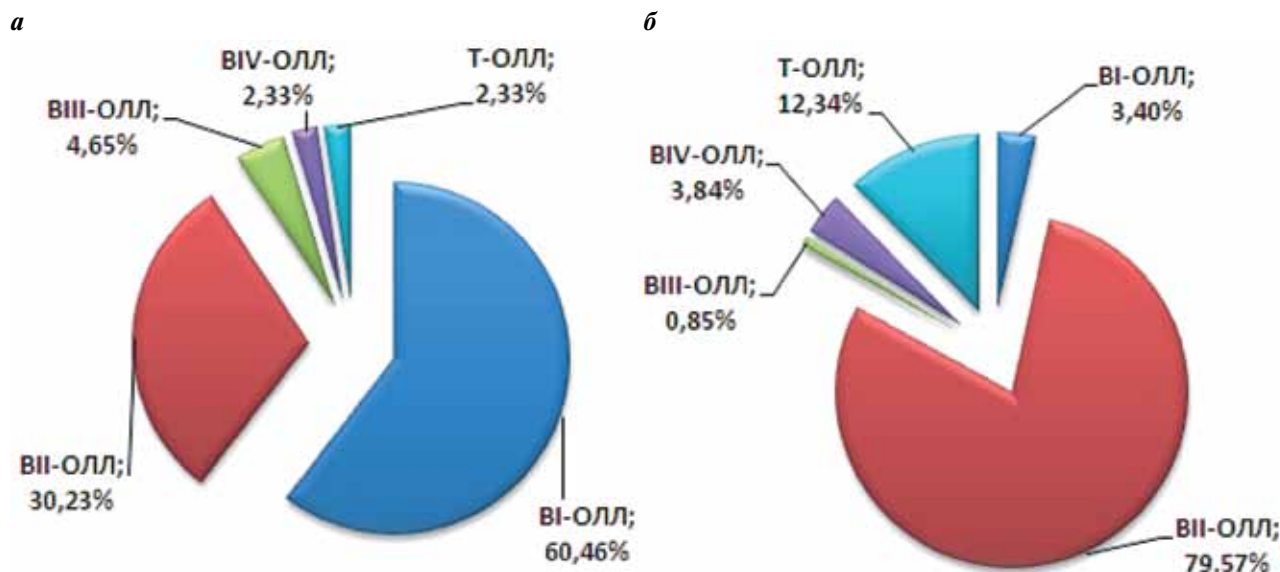


Рис. 2. Распределение иммунологических вариантов ОЛЛ: а – у пациентов первого года жизни ($n = 43$), б – у детей старше года ($n = 235$)

выявлены различные перестройки гена *MLL*. Девятнадцать пациентов (59,4 %) имели *MLL-AF4*, 5 (15,6 %) – *MLL-MLLT1* (ранее обозначаемый как *MLL-ENL*), по 3 (9,4 %) – *MLL-EPS15 (MLL-AF1p)* и *MLL-MLLT3 (MLL-AF9)*, по 1 (3,1 %) – *MLL-MLLT10 (MLL-AF10)* и *MLL-AFF3 (MLL-LAF4)*.

Иммунофенотип опухолевых клеток пациентов с ОЛЛ, ассоциированным с перестройками гена *MLL (MLL(+))*, существенно отличался от фенотипа бластов пациентов, у которых эти перестройки обнаружены не были (*MLL(-)*). Так, все *MLL(-)*-пациенты имели ВІІ-ОЛЛ, в то время как в группе *MLL(+)* у 25 (78,1 %) пациентов был выявлен ВІ-ОЛЛ, у 5 (15,6 %) – ВІІ-ОЛЛ и у 2 (6,3 %) – ВІІІ-ОЛЛ. Экспрессия антигенов опухолевыми клетками пациентов с *MLL(+)* и *MLL(-)* ОЛЛ из В-линейных предшественников приведена в табл. 2.

Наши данные позволяют утверждать, что экспрессия NG2, CD45, CD133 и CD15, а также отсутствие экспрессии CD10 и CD20 могут прогнозировать наличие перестройки гена *MLL*. При этом CD10(+) ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ) в группе *MLL(+)*- и *MLL(-)* существенно различались по распределению экспрессии CD10. Если в группе *MLL(-)* только у 1 пациента из 9 опухолевая популяция была гетерогенна по экспрессии данного маркера, то среди *MLL(+)*-пациентов, наоборот, гомогенная экспрессия CD10 была выявлена лишь у 1 больного из 7 ($p = 0,0133$). Кроме того, у пациентов с *MLL(+)* ОЛЛ доля CD10-положительных бластов была статистически значимо ниже, чем у *MLL(-)*-пациентов: медиана 46,3 % с диапазоном 25,5–86,7 % и медиана 97,9 % с диапазоном 66,1–99,9 % соответственно; $p = 0,0004$. Качественное определение экспрессии CD22 не позволило разграничить *MLL(+)*- и *MLL(-)*-пациентов, но процентное содержание CD22-положительных бластов

Таблица 2. Экспрессия антигенов опухолевыми клетками пациентов с *MLL(+)* и *MLL(-)* ВП-ОЛЛ

	<i>MLL(+)</i>	<i>MLL(-)</i>	<i>p</i>
CD10	7/32	9/9	0,0001
CD20	3/29	7/9	0,0003
CD22	22/23	6/6	0,4615
CD45	32/32	5/9	0,0009
CD34	21/32	8/9	0,3470
CD133	22/30	1/8	0,0065
CD99	13/18	2/6	0,2236
CD33	2/32	0/8	0,8561
CD13	3/31	1/8	0,6753
CD15	22/30	1/6	0,0298
CD65	8/19	0/5	0,2135
CD117	2/23	0/7	0,9540
NG2	26/27	0/6	< 0,0001
cyt IgM	2/32	0/9	0,9149

Примечание. Данные представлены в формате «число позитивных пациентов / общее число пациентов, которым проводилось определение экспрессии антигена».

между этими группами различалось (медиана 89,9 %, диапазон 25,2–99,7 % и медиана 99,9 %, диапазон 96,0–99,9 % соответственно; $p = 0,0026$). Для CD34 подобных закономерностей выявлено не было (медиана 85,6 %, диапазон 26,4–99,9 % и медиана 69,6 %, диапазон 39,1–99,9 % соответственно; $p = 0,6495$). Типичные примеры экспрессии антигенов представлены на рис. 3. Характеристики параметров диагностической информативности определения экспрессии CD10, CD20, CD45, CD133, CD15 и NG2 для прогнозирования наличия перестроек гена *MLL* представлены в табл. 3.

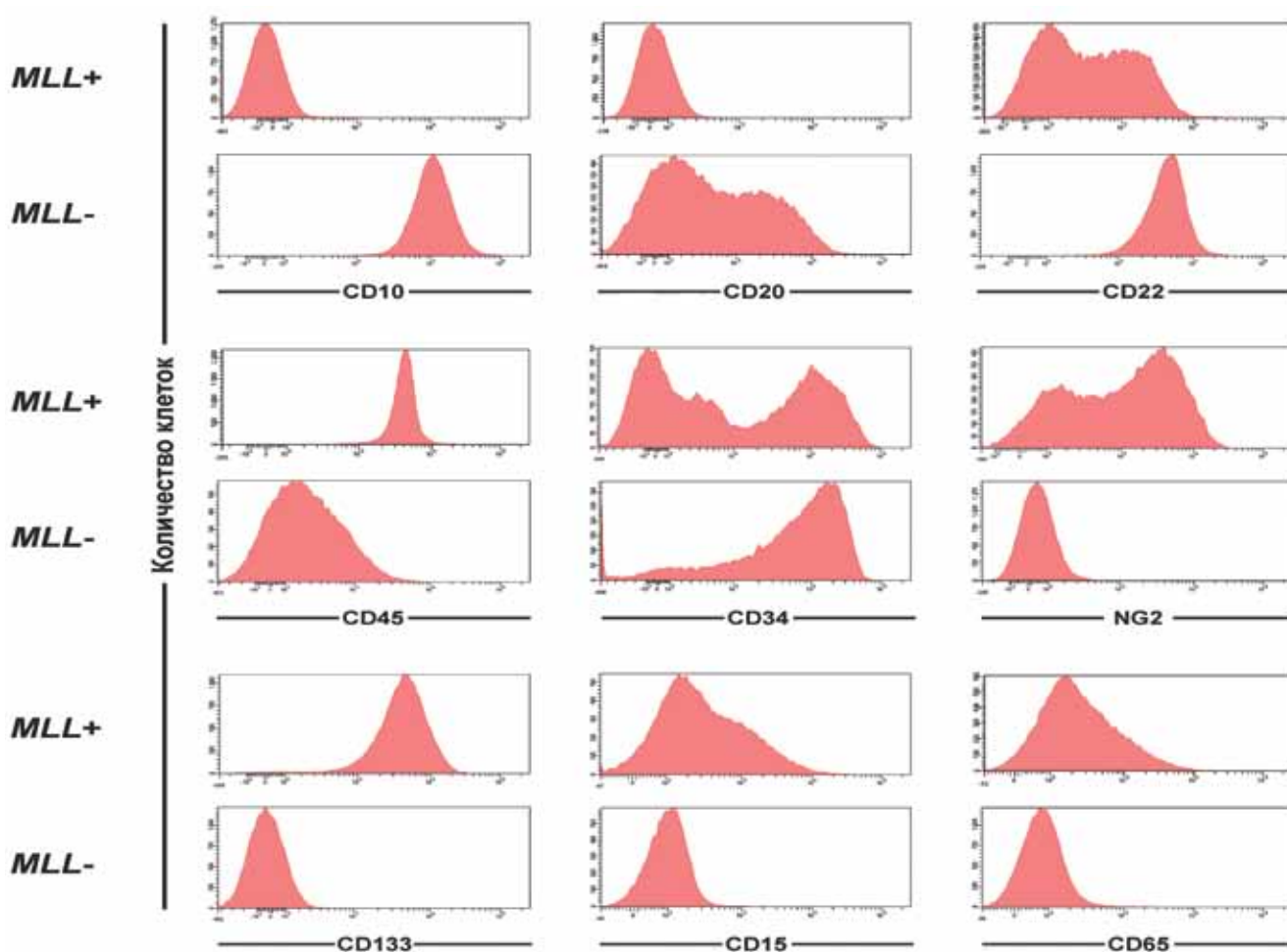


Рис. 3. Типичные примеры экспрессии антигенов при ВП-ОЛЛ с наличием перестроек гена *MLL* (*MLL*(+)) и без них (*MLL*(-)) у детей первого года жизни

Таблица 3. Характеристики параметров диагностической информативности определения экспрессии антигенов для прогнозирования наличия перестроек гена *MLL*

	ДЧ (%)	Сп (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)	ДЭТ (%)
Отсутствие экспрессии CD10	78,1	100	100	56,2	82,9
Отсутствие экспрессии CD20	89,7	77,8	92,9	70,0	86,8
Экспрессия CD45	100	44,4	86,5	100	87,8
Экспрессия CD133	73,3	87,5	95,7	46,7	76,3
Экспрессия CD15	60,8	83,3	95,7	38,5	75,0
Экспрессия NG2	96,3	100	100	85,7	96,7

Примечание. ДЧ – диагностическая чувствительность, Сп – специфичность, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

В литературе описаны некоторые различия иммунофенотипа опухолевых клеток при наличии химерного гена *MLL-AF4* и наличии других перестроек гена *MLL* [41, 46]. В нашем исследовании было установлено, что экспрессия CD34 и CD65 коррелирует с наличием химерного гена *MLL-AF4* ($p = 0,0216$

и $p = 0,0331$ соответственно). Однако характеристики параметров диагностической информативности для прогнозирования наличия химерного гена *MLL-AF4* оказались относительно невысоки (диагностическая эффективность теста (ДЭТ) – 75,0 % и 78,9 % соответственно). Подсчет MESF NG2, как и

качественное определение экспрессии этого маркера, также не позволил четко разграничить пациентов с наличием химерного гена *MLL-AF4(+)* и пациентов с другими перестройками гена *MLL* (медиана MESF 2156, диапазон 382–19187 и медиана MESF 1413, диапазон 34–9141 соответственно; $p = 0,2720$).

Иммунофенотип опухолевых клеток был также связан с возрастом больных — одним из важнейших прогностических факторов ОЛЛ у детей первого года жизни. Так, CD10(+) ОЛЛ из В-линейных предшественников достоверно чаще встречался у пациентов старше 6 месяцев, в то время как CD10(-)-варианты — у детей младше полугода (57,89 % и 77,27 % соответственно; $p = 0,0476$).

Среди детей младше 1 года с ОЛЛ были также диагностированы 1 пациент с BIV-ОЛЛ и 1 — с TIV-ОЛЛ.

Иммунофенотип пациента с BIV-ОЛЛ имел большее сходство с ОЛЛ из В-линейных предшественников, нежели чем с лимфомой Беркитта. В частности, была обнаружена высокая экспрессия CD58 — антигена, как правило, не встречающегося при лимфомах [54], относительно низкая экспрессия CD45, а также отсутствие субтотального количества CD20-позитивных клеток. Была выявлена экспрессия λ -цепи иммуноглобулинов на мембране и в цитоплазме 89,5 % опухолевых клеток. Также на опухолевых клетках не было обнаружено миелоидных антигенов и NG2. Молекулярно-генетические методы (ОТ-ПЦР, FISH и длинная инвертированная ПЦР) не выявили у данного пациента каких-либо перестроек гена *MLL*. Также не были обнаружены перестройки генов *MYC* и *IgH* при исследовании методом FISH.

Опухолевые клетки пациентки с TIV-ОЛЛ экспрессировали CD7, CD5, CD45, CD99, CD3, cytCD3, CD8, CD34 и Т-клеточный рецептор $\gamma\delta$ -типа. Экспрессия CD2, CD4, CD1a, NG2, TdT, CD133, а также миелоидных и В-линейных маркеров выявлена не была. При исследованиях с использованием ОТ-ПЦР, длинной инвертированной ПЦР и FISH перестройки гена *MLL* не были обнаружены, однако был выявлен химерный ген *SCL-TAL1* (*SIL-TAL1*), наличие которого характерно для Т-линейных ОЛЛ старшего возраста.

Обсуждение полученных результатов

ОЛЛ у детей первого года жизни характеризуется особенной биологией, тяжелым клиническим течением и неблагоприятным прогнозом [7–12]. Эти особенности обусловлены наличием перестроек гена *MLL*, наиболее часто встречающихся именно у пациентов данной возрастной группы.

На протяжении длительного времени ведутся работы по поиску иммунологических маркеров, позволяющих с достаточно высокой вероятностью прогнозировать наличие молекулярно-генетических

аббераций с вовлечением региона 11q23. В ранних и некоторых современных работах указывалось на достаточно высокую диагностическую эффективность отсутствия экспрессии CD10 [34, 35, 43], хотя В1-вариант ОЛЛ встречается и среди *MLL*-негативных пациентов [39], а у части *MLL*-позитивных пациентов опухолевые клетки CD10-положительны [39, 43]. Экспрессия миелоидных антигенов CD15 и CD65 также часто выявляется при наличии перестроек гена *MLL*, однако данные маркеры очень специфичными не считаются [39, 41]. После того как в 1996 г. F. Behm et al. описали экспрессию антигена NG2, распознаваемого антителом 7.1, *MLL*-позитивных ОЛ [44], внимание исследователей переключилось на этот маркер. Неоднократно было показано, что NG2 является очень специфичным *MLL*-ассоциированным антигеном [36, 39–42, 44–46].

В настоящее время типичный иммунофенотип опухолевых клеток при ОЛЛ, ассоциированном с перестройками гена *MLL*, описан достаточно четко [36, 39–46]. В то же время опубликовано относительно немного работ, посвященных иммунофенотипированию различных вариантов ОЛЛ у детей первого года жизни, как имеющих *MLL*-перестройки, так и без них [36, 39]. Обычно описывается иммунофенотип только *MLL*-позитивных пациентов, вне зависимости от возраста [40–46]. Известно, что иммунофенотип ОЛЛ в данной возрастной группе является важным прогностическим фактором [24–27, 30, 32, 34–36]. Поэтому основной задачей нашей работы было описание распределения иммунологических вариантов ОЛЛ у всех детей младше 1 года и выявления связи экспрессии антигенов у этих пациентов с наличием и типом перестройки гена *MLL*.

В проведенном нами исследовании частота выявления ОЛЛ составила 67,19 % от всех ОЛ у детей первого года жизни, в то время как среди ОЛ у детей более старшего возраста ОЛЛ встречался чаще (87,69 %). Распределение иммунологических вариантов ОЛЛ у пациентов младше 1 года отличалось от детей старшего возраста. В исследуемой группе преобладал В1-ОЛЛ (60,46 %), на долю же наиболее частого в других возрастных группах ВП-ОЛЛ приходилось лишь 30,23 %. В целом, среди пациентов первого года жизни, как и в более старшей возрастной группе, преобладали ОЛЛ из В-линейных предшественников. Иммунофенотипы ОЛЛ из В-линейных предшественников существенно отличались и внутри исследуемой группы, в зависимости от наличия перестроек гена *MLL*. Так, все *MLL*(-)-пациенты имели ВП-ОЛЛ, в то время как в группе *MLL*(+) преобладал В1-вариант. Кроме того, при ВП-ОЛЛ у *MLL*(+)-пациентов опухолевая популяция чаще всего была гетерогенна по экспрессии CD10, в то время как у *MLL*(-)-пациентов данный антиген экспрессировался преимущественно гомогенно. Были выявлены также различия в количестве *MLL*(+)-

и *MLL*(-)-пациентов, опухолевые клетки которых экспрессировали CD10, CD20, CD45, CD133, CD15, NG2. Кроме того, доля CD22-позитивных клеток была выше у детей с *MLL*. Отсутствие экспрессии CD10 и CD20, а также высокая экспрессия CD45, CD15, CD65 и NG2 характеризовали иммунофенотип опухолевых клеток при наличии перестроек гена *MLL*. Диагностическая эффективность выявления экспрессии NG2 для прогнозирования наличия перестроек гена *MLL* оказалась наиболее высокой, в то время как для остальных маркеров ДЭТ была значительно ниже. Диагностическая эффективность CD10, предлагаемого некоторыми авторами для разграничения *MLL*(+) и *MLL*(-)-пациентов [43], оказалась ниже, чем у NG2, CD45 и CD20.

Так как наличие любых перестроек гена *MLL* является неблагоприятным прогностическим фактором, их поиск крайне необходим для правильного подбора терапии. Описано большое количество вариантов генетических нарушений с участием региона 11q23 [55]. Однако в рутинной лабораторной практике методом ОТ-ПЦР чаще всего проводится определение только химерного гена *MLL-AF4* [50, 51]. При этом среди всех вариантов перестроек гена *MLL*, встречающихся у детей первого года жизни, на долю *MLL-AF4* приходится около половины [9, 11, 19, 28, 39, 56] (в нашем исследовании – 59,4 %).

Таким образом, при проведении обычного рутинного определения наиболее частых молекулярно-генетических нарушений у пациентов младше 1 года с ОЛЛ у существенного количества *MLL*(+)-больных перестройки данного гена выявлены не будут. В то

же время эффективность прогнозирования наличия любых перестроек гена *MLL* с помощью определения экспрессии NG2 в нашем исследовании составила 96,7 %, поэтому использование данного антигена при первичном иммунофенотипировании ОЛЛ у детей первого года жизни представляется крайне необходимым. При обнаружении экспрессии опухолевыми клетками NG2 следует проводить более углубленный поиск перестроек гена *MLL* при помощи мультиплексной ОТ-ПЦР, длинной инвертированной ПЦР и FISH, а не ограничиваться стандартным определением химерного гена *MLL-AF4*. Это особенно важно именно в данной возрастной группе, где *MLL*-перестройки выявляются у большинства пациентов [17–19], а их наличие является важнейшим прогностическим фактором [9, 11, 12, 20–29].

Кроме того, в работах различных исследовательских групп было показано, что существуют иммунофенотипические различия и внутри группы *MLL*(+), в зависимости от типа химерного гена [41, 46]. В нашем исследовании экспрессия CD34 и CD65 была более характерна для пациентов с *MLL-AF4*(+). В то же время различия в количественной экспрессии NG2, выраженной в единицах MESF, не достигли статистической достоверности, что не согласуется с результатами некоторых других исследований [41, 46]. Причиной подобных расхождений может быть различный подход к формированию исследуемой группы. В отличие от большинства исследований/исследователей мы целенаправленно обследовали всех без исключения детей первого года жизни с ОЛ, а не только *MLL*(+)-пациентов.

Л и т е р а т у р а

1. Stanula M., Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46:52–63.
2. Schrappe M., Camitta B., Pui C.-H. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14:2193–4.
3. Pui C.H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:5121–3.
4. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. *Педиатрия* 2009;4:19–27.
5. Mörike A., Zimmermann M., Reiter A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24:265–84.
6. Pui C.H., Pei D., Sandlund D.T. et al. Long-term results of St. Jude Total therapy studies 11, 12, 13A, 13B and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:371–82.
7. Bhojwani D., Howard S.C., Pui C.-H. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(Suppl. 3):222–30.
8. Шориков Е.В. Результаты программного лечения острого лимфобластного лейкоза у детей первого года жизни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 39 с.
9. Hilden J.M., Dinndorf P.A., Meerbaum S.O. et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108(2):441–51.
10. Biondi A., Rizzari C., Valsecchi M.G. et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica* 2006;91:534–7.
11. Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P. et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial. *Lancet* 2007;370:240–50.
12. Tomizawa D., Koh K., Sato T. et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an *MLL* gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 2007;21:2258–63.
13. Armstrong S.A., Staunton J.E., Silverman L.B. et al. *MLL* translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genetics* 2002;30:41–7.
14. Zangrando A., Dell'Orto M.C., te Kronnie G., Basso G. *MLL* rearrangements in pediatric acute lymphoblastic and myeloblastic leukemias: *MLL* specific and lineage-specific signatures. *BMC Med Genom* 2009;23:2–36.
15. Stam R.W., Schneider P., Hagelstein J.A.P. et al. Gene expression profiling-based dissection of *MLL* translocated and *MLL* germline acute lymphoblastic leukemia in infants. *Blood* 2010;115:2835–44.
16. Qazi S., Uckun F.M. Gene expression profiles of infant acute lymphoblastic leukemia and its prognostically distinct subsets. *Br J Hematol* 2010;149:865–73.
17. Chen C.-S., Sorensen P., Dömer P. et al. Molecular rearrangements on chromosome

- 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. *Blood* 1993;81:2386–93.
18. Szczepanski T., Harrison C.J., van Dongen J.J.M. Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implication for management of patients. *Lancet Oncol* 2010;11:880–9.
19. Цаур Г.А., Попов А.М., Алейникова О.В. и др. Характеристика перестроек 11q23 (MLL) у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом. *Онкогематол* 2011;3:57–64.
20. Pui C.H., Behm F.G., Downing J.R. et al. 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1994;12:909–15.
21. Rubnitz J.E., Link M.P., Shuster J.J. et al. Frequency and prognostic significance of HRX rearrangements in infant acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1994;84:570–3.
22. Cimino G., Rapanotti M.C., Rivolta A. et al. Prognostic relevance of ALL-1 gene rearrangement in infant acute leukemias. *Leukemia* 1995;9:391–5.
23. Pui C.H., Ribeiro R.C., Campana D. et al. Prognostic factors in the acute lymphoid and myeloid leukemias of infants. *Leukemia* 1996;10:952–6.
24. Taki T., Ida K., Bessho F. et al. Frequency and clinical significance of the MLL gene rearrangements in infant acute leukemia. *Leukemia* 1996;10:1303–7.
25. Dordelmann M., Reiter A., Borkhardt A. et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;94:1209–17.
26. Heerema N.A., Sather H.N., Ge J. et al. Cytogenetic studies of infant acute lymphoblastic leukemia: poor prognosis of infants with t(4;11) – a report of the Children's Cancer Group. *Leukemia* 1999;13:679–86.
27. Reaman G.H., Sposto R., Sensel M.G. et al. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999;17:445–55.
28. Isoyama K., Eguchi M., Hibi S. et al. Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukaemia based on early assessment of MLL gene status: results of the Japan Infant Leukaemia Study (MLL96). *Br J Haematol* 2002;118:999–1010.
29. Fechina L., Shorikov E., Tsaur G. et al. Contribution of all-trans retinoic acid to improved early relapse-free outcome in infant acute lymphoblastic leukemia comparing to the chemotherapy alone. *Blood* 2007;110(11):832A; abstr. 2828.
30. Chessells J.M., Eden O.B., Bailey C.C. et al. Acute lymphoblastic leukaemia in infancy: experience in MRC UKALL trials. Report from the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Leukemia* 1994;8:1275–9.
31. Frankel L.S., Ochs J., Shuster J.J. et al. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia: the Pediatric Oncology Group experience (POG 8493). *J Pediatr Hematol/Oncol* 1997;19:35–42.
32. Silverman L.B., McLean T.W., Gelber R.D. et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997;80:2285–95.
33. Kosaka Y., Koh K., Kinukawa N. et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104:3527–34.
34. Basso G., Putti M.C., Cantú-Rajoldi A. et al. The immunophenotype in infant acute lymphoblastic leukaemia: correlation with clinical outcome. An Italian multicentre study (AIEOP). *Br J Haematol* 1992;81:184–91.
35. Ferster A., Bertrand Y., Benoit Y. et al. Improved survival for acute lymphoblastic leukaemia in infancy: the experience of EORTC-Childhood Leukaemia Cooperative Group. *Br J Haematol* 1994;86:284–90.
36. Szczepanski T., Sedek L., de Lorenzo P. et al. Prognostic value of immunophenotype in infant ALL – results of the INTERFANT'99 study. *Blood* 2010;110(11):832A; abstr. 2700.
37. Van der Velden V.H.J., Corral L., Valsecchi M.G. et al. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* 2009;23(6):1073–9.
38. Цаур Г.А., Наседкина Т.В., Попов А.М. и др. Время достижения молекулярной ремиссии как фактор прогноза у детей первого года жизни острым лимфобластным лейкозом. *Онкогематол* 2010;2:46–54.
39. Borkhardt A., Vuchter C., Viehmann S. et al. Infant acute lymphoblastic leukemia – combined cytogenetic, immunophenotypic and molecular analysis of 77 cases. *Leukemia* 2002;16:1685–90.
40. Hrusak O., Porwit-MacDonald A. Antigen expression patterns reflecting genotype of acute leukemias. *Leukemia* 2002;16:1233–58.
41. De Zen L., Bicciato S., te Kronnie G., Basso G. Computational analysis of flow cytometry antigen expression profiles in childhood acute lymphoblastic leukemia: an MLL/AF4 identification. *Leukemia* 2003;17:1557–65.
42. Schwartz S., Reider H., Schlager B. et al. Expression of the human homologue of rat NG2 in adult acute lymphoblastic leukemia: close association with MLL rearrangements and a CD10-/CD24-/CD65s+/CD15+ B-cell immunophenotype. *Leukemia* 2003;17:1589–95.
43. Attarbaschi A., Mann G., Konig M. et al. Mixed Lineage Leukemia – rearranged childhood pro-B and CD10-negative pre-B acute lymphoblastic leukemia constitute a distinct clinical entity. *Clin Cancer Res* 2006;15(10):2988–94.
44. Behm F.G., Smith F.O., Raimondi S.C. et al. Human homologue of the rat chondroitin sulfate proteoglycan, NG2, detected by monoclonal antibody 7.1, identifies childhood acute lymphoblastic leukemias with t(4;11)(q21; q23) or t(11;19)(q23; p13) and MLL gene rearrangements. *Blood* 1996;87(3):1134–9.
45. Wuchter C., Harbott J., Schoch C. et al. Detection of acute leukemia cells with mixed lineage leukemia (MLL) gene rearrangements by flow cytometry using monoclonal antibody 7.1. *Leukemia* 2000;14:1232–8.
46. Zangrando A., Intini F., te Kronnie G., Basso G. Validation of NG2 in identifying BP-ALL patients with MLL-rearrangements using qualitative and quantitative flow cytometry: a prospective study. *Leukemia* 2008;22:858–61.
47. Bene M., Castoldi G., Knapp W. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9(10):1783–6.
48. ISCN: An International System Human Cytogenetic Nomenclature (2005). Eds: Shaffer L.G., Tommerup N. Karger, Basel, Switzerland, 2005.
49. Pallisgaard N., Hokland P., Riishoj D. et al. Multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction for simultaneous screening of 29 translocations and chromosomal aberrations in acute leukemia. *Blood* 1998;92:574–88.
50. Van Dongen J., Macintyre E., Gabert J. et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. *Leukemia* 1999;13:1901–18.
51. Gabert J., Beillard E., van der Velden V. et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – A Europe Against Cancer Program. *Leukemia* 2003;17(12):2318–57.
52. Meyer C., Schneider B., Reichel M. et al. Diagnostic tool for the identification of MLL rearrangements including unknown partner genes. *PNAS* 2005;102(2):449–54.
53. Weinstein S., Obuchowski N.A., Lieber M.L. Clinical evaluation of diagnostic tests. *Am J Roentgenol* 2005;184:14–9.
54. Veltroni M., De Zen L., Sanzari M.C. et al. Expression of CD58 in normal, regenerating and leukemic bone marrow B cells: implications for the detection of minimal residual disease in acute lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2003;88(11):1245–52.
55. Meyer C., Kowart E., Hoffmann J. et al. New insights to the MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia* 2009;23:1490–9.
56. Chessells J., Harrison C., Kempinski H. et al. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party. *Leukemia* 2002;16:776–84.

Коррекция анемии у больных множественной миеломой с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов

Н.А. Романенко, Н.А. Потихонова, К.М. Абдулкадыров

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Контакты: Николай Александрович Романенко rom-nik@yandex.ru

В статье представлен анализ эффективности коррекции анемии у больных ($n = 99$) множественной миеломой (ММ). В исследуемую группу вошли пациенты ($n = 68$), получавшие препараты рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) — эпоэтин альфа по 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в нед (не более 20 нед). Контрольная группа представлена больными, которым не назначали эритропоэзстимулирующую терапию ($n = 31$). Пациенты обеих групп получили не менее 3 курсов программной химиотерапии и в ходе наблюдения продолжали получать противоопухолевое лечение. У всех больных исходный уровень гемоглобина составлял от 53 до 100 г/л. Положительным ответом на коррекцию анемии считали увеличение уровня Hb до нормальных цифр (≥ 120 г/л) в течение ≤ 20 нед. У 64,7 % пациентов, получавших эпоэтин альфа, констатирован положительный ответ, что достоверно выше, чем в контрольной группе больных, которым препараты рЭПО не назначались (25,8 %; $p < 0,05$). При этом из 19 пациентов, получавших переливания эритроцитов параллельно с препаратами рЭПО, трансфузионная зависимость сохранялась у 6 (31,6 %), в то время как в контрольной группе из 9 больных — у 5 (55,6 %). У пациентов, получавших эпоэтин альфа, на 2–3-й неделе терапии выявлено существенное увеличение уровня ретикулоцитов: с $27,3 \times 10^9$ /л до $64,9 \times 10^9$ /л (в группе с положительным ответом на эпоэтин альфа) и с $13,3 \times 10^9$ /л до $25,1 \times 10^9$ /л (в группе с отсутствием ответа). В контрольной группе пациентов динамики ретикулоцитов практически не наблюдалось (с $31,1 \times 10^9$ /л до $29,9 \times 10^9$ /л). Учитывая, что у больных с положительным ответом уровень ретикулоцитов к 3-й неделе значительно увеличился по сравнению с группой пациентов с отрицательным ответом ($37,6 \times 10^9$ /л против $11,8 \times 10^9$ /л соответственно; $p < 0,05$), оценка его динамики может использоваться в качестве фактора прогноза ответа на терапию рЭПО.

Ключевые слова: эритропоэтин, эпоэтин альфа, ретикулоциты, гемоглобин, анемия, множественная миелома, трансфузии эритроцитов

Correction of anemia in multiple myeloma patients by erythropoiesis-stimulating agents

N.A. Romanenko, N.A. Potikhonova, K.M. Abdulkadyrov

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medical-biological Agency, St.-Petersburg

In this paper analysis of anemia correction efficacy in multiple myeloma patients was shown. Patients ($n = 68$) treated with epoetin alfa (recombinant erythropoietin (rEPO)) 150 IU/kg subcutaneously three times per week (no more 20 weeks) were included in the study group. Patients who did not receive erythropoiesis-stimulating therapy were included in the control group ($n = 31$). Patients in both groups received at least 3 courses of chemotherapy and continued to receive anticancer treatment during follow-up. Baseline hemoglobin level was 5.3 g/dl — 10.0 g/dl. The increase in hemoglobin level to normal range (≥ 12.0 g/dl) during ≤ 20 weeks was considered as positive therapy response. Positive response rate was higher in patients received epoetin alfa comparing with control group (64.7 % and 25.8 %, respectively; $p < 0.05$). Transfusion dependence persisted in 6 from 19 study patients who received RBC transfusions along with rEPO therapy (31.6 %), whereas in 5 from 9 control group patients (55.6 %). In epoetin alfa group significant increase in reticulocytes count at 2–3 weeks of therapy was revealed: from 27.3×10^9 /l to 64.9×10^9 /l (in patients with positive response) and from 13.3×10^9 /l to 25.1×10^9 /l (in patients without response). Changes in the reticulocytes count in the control group were not revealed. Thus in patients with positive response reticulocytes level significantly increased to 3 weeks of therapy compared with negative response patients (37.6×10^9 /l versus 11.8×10^9 /l, respectively; $p < 0,05$), it can be used as prognostic factors of rEPO response.

Key words: erythropoietin, epoetin alpha, reticulocyte, hemoglobin, anemia, multiple myeloma, red blood cells transfusion

Введение

Множественная миелома (ММ) — одно из онкогематологических заболеваний, встречающееся преимущественно в пожилом возрасте. На момент постановки диагноза средний возраст заболевших составляет 64 года. Заболеваемость ММ в Российской Федерации составляет 1,24 случая на 100 000 населения [1, 2]. Клиническая картина ММ определяется нарушением продукции кроветворных клеток, склонностью к инфекционным осложнениям, наличием литических изменений в костях скелета

и нарушением функции почек. Основными клинико-диагностическими критериями ММ являются следующие.

1. Выявление в пунктате костного мозга пациента более 10 % опухолевых плазматических клеток.

2. Обнаружение при иммуноэлектрофорезе сывороточных белков моноклонального иммуноглобулина (парапротеина). При этом содержание IgG в сыворотке крови более 30 г/л, IgA более 20 г/л или суточная экскреция легких цепей иммуноглобулинов с мочой более 1 г/сут.

3. Органные дисфункции, включающие в себя несколько показателей, которые характеризуют отклонение функций различных органов и систем организма, выражающиеся в так называемом «CRAB»-синдроме: «Calcium» — гиперкальциемия (уровень кальция в сыворотке крови $> 2,75$ ммоль/л), «Ren» — почечная недостаточность (уровень креатинина > 173 ммоль/л), «Anemia» — анемия (уровень гемоглобина < 100 г/л), «Bone» — поражение костей скелета в виде остеопороза, очагов лизиса костной ткани, патологических переломов костей [3].

Для постановки диагноза ММ необходимы первые 2 критерия и не менее одного из показателей органных дисфункций. В сложных случаях диагностики имеет большое значение иммунофенотип плазматических клеток, характеризующийся выявлением кластеров дифференцировки CD138⁺ и CD38⁺. Также нередко обнаруживается высокая экспрессия EMA, CD28⁺, CD44⁺, CD56⁺, CD58⁺, clg [2–4].

Среди клинических проявлений ММ одним из частых является анемический синдром (АС), встречающийся у 56 % больных в период постановки диагноза, а в ходе курсовой химиотерапии (ХТ) его частота может увеличиваться до 77,4 % [5]. Следует также подчеркнуть, что АС часто ухудшает прогноз заболевания, нарушает семейную и общественную адаптацию, приводя к снижению качества жизни пациентов [6]. Выраженную ($Hb \leq 80$ г/л) и угрожающую жизни пациентов ($Hb \leq 65$ г/л) анемию корректируют с помощью переливаний эритроцитсодержащих сред (ЭСС), которые в короткий срок (в течение 1–3 дней) позволяют увеличить содержание гемоглобина до уровня, безопасного для жизни больного (более 80–90 г/л). Однако при трансфузиях эритроцитов (ТЭ) возможны такие побочные реакции и осложнения, как гемосидероз, аллоиммунизация, латентные трансмиссивные инфекции (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, цитомегаловирус и др.), иммуносупрессия, острая легочная недостаточность, посттрансфузионная пурпура, реакция «трансплантат против хозяина», острые и отсроченные трансфузионные реакции [6, 7]. Кроме того, ответ, полученный на ТЭ, имеет нередко кратковременный эффект, требующий повторных переливаний.

Альтернативным методом коррекции анемии у пациентов с ММ служит применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО). Целесообразность назначения этой группы препаратов обусловлена особенностью патогенеза анемии при ММ, возникающей за счет низкой продукции сывороточного эритропоэтина, высокой активности провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1, интерферона- γ), угнетающих пролиферацию клеток костного мозга и снижающих чувствительность рецепторов клеток эритрона к эндогенному эритропоэтину, а также за

счет укорочения периода жизни эритроцитов, нарушения утилизации железа с развитием функционального его дефицита [6, 8–10]. В большинстве же случаев ведущим звеном патогенеза анемии при ММ является низкая продукция сывороточного эритропоэтина и сниженная чувствительность рецепторов эритропоэтина. Поэтому применение препаратов рЭПО с заместительной и стимулирующей целью является патогенетически обоснованной терапией анемии при ММ, позволяющей не только сократить зависимость от трансфузий эритроцитов, но и существенно улучшить качество жизни больных [11, 12]. Однако эффективность препаратов рЭПО у больных ММ варьирует в широких пределах и, по данным разных авторов, составляет от 25 до 85 % [6, 13–15].

Цель работы — выяснить эффективность коррекции анемии с помощью препаратов рЭПО у больных ММ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением с 2007 по 2012 г. находились 99 больных ММ с анемией (уровень гемоглобина колебался от 53 до 100 г/л) в возрасте от 26 до 84 лет (медиана — 67 лет), женщин — 62, мужчин — 37. При этом 68 пациентов исследуемой группы получали программную ХТ и препараты рЭПО для коррекции анемии, а 31 больной контрольной группы получал только химиотерапевтическое лечение без стимуляторов эритропоэза. Всем пациентам был установлен диагноз ММ II и III степени по B.G.M. Durie и S.E. Salmon [16], при этом вариант секретиции IgG выявлен у 58 (58,6 %) больных, IgA — у 20 (20,2 %), Бенс-Джонса — у 17 (17,2 %) и низкосекретирующая и несекретирующая миелома — у 4 (4 %). Длительность заболевания колебалась от 2 до 148 мес. Большинство больных предъявляли жалобы, связанные с анемией: слабость, головокружение, одышка при ходьбе, боли в грудной клетке, головная боль, снижение работоспособности.

Для коррекции анемии в качестве препаратов рЭПО использовали эпоэтин альфа — Эральфон ($n = 16$) и Эпрекс ($n = 52$). Эти препараты назначали в соответствии с рекомендациями NCCN, ASH, ASCO [17]: пациентам с анемией (уровень гемоглобина ≤ 100 г/л) вводили подкожно 3 раза в нед в дозе из расчета 150 МЕ/кг массы тела (450 МЕ/кг в нед) параллельно с циклами ХТ. Все больные, включенные в исследование, ранее получили не менее 3 курсов ХТ (по программам VD, PAD, VMP, MP, CVMP). В исследование не вошли пациенты с кровотечениями, гемолизом, дефицитом железа или витамина B₁₂, с активным инфекционным процессом. В случаях выявления выраженной и тяжелой степени тяжести анемии (уровень гемоглобина < 80 г/л), лечение начинали с трансфузий эритроцитов с одновременным назначением препаратов рЭПО.

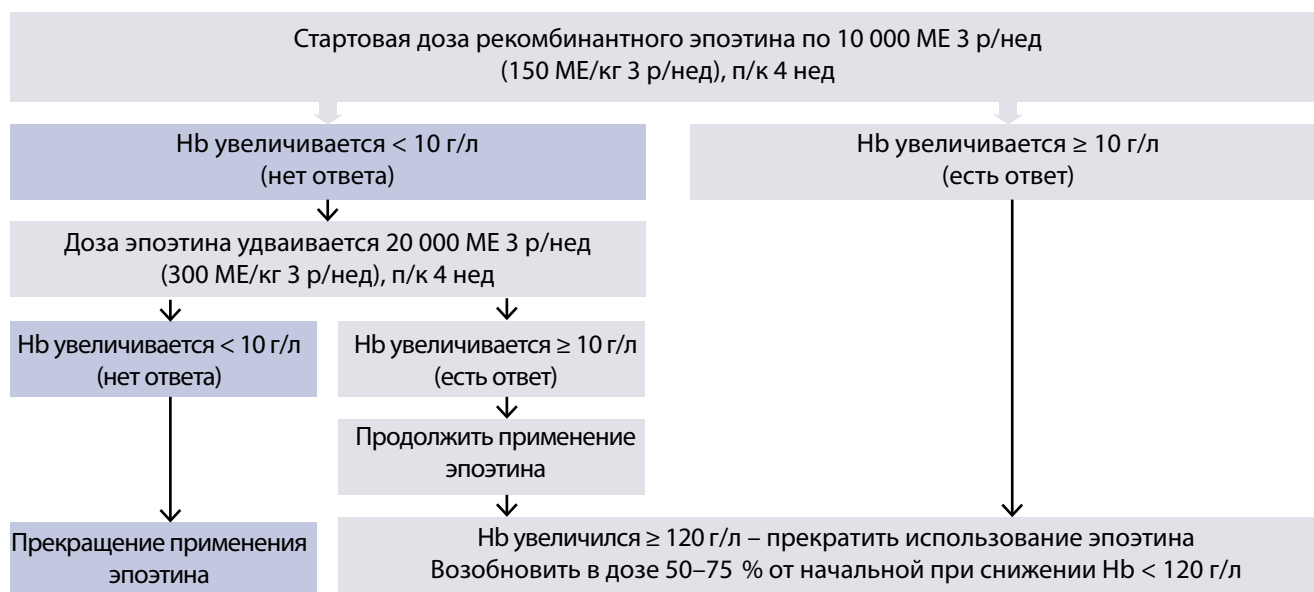


Рис. 1. Алгоритм лечения анемии у больных ММ

Перед назначением препаратов рЭПО исследовали показатели гемограммы и уровень сывороточного эритропоэтина. Результаты оценивались по изменению уровня гемоглобина. Положительным ответом на лечение эпоэтином альфа считали увеличение уровня Hb до нормальных цифр (≥ 120 г/л), а ежемесячный его прирост составлял ≥ 10 г/л. При очень быстром увеличении уровня гемоглобина (более 20 г/л в месяц) дозу препарата редуцировали на 1/3 по сравнению с исходной. Лечение препаратами рЭПО прекращали, когда достигался целевой уровень гемоглобина (≥ 120 г/л). Если в течение месяца прибавка гемоглобина составляла менее 10 г/л, то дозу препарата увеличивали в 2 раза и наблюдали в течение последующего месяца. Если же не отмечалось повышения уровня Hb на 10 г/л и после удвоения дозы, то констатировали отсутствие ответа и эпоэтин альфа отменяли (рис. 1). В дальнейшем за больными продолжали наблюдение. При рецидиве анемии (снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л) повторно назначали рЭПО в той же дозе или 2/3 от исходной (300–450 МЕ/кг в нед).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Ver. 2003) и Statistica 5.0 for Windows. За достоверные принимали значения $p < 0,05$.

Результаты исследования

Мы наблюдали 99 больных ММ с АС. Все пациенты получили не менее 3 курсов противоопухолевой ХТ. При этом анемия легкой степени тяжести (уровень Hb 95–100 г/л) была выявлена у 24 (24,2 %) больных, средней степени тяжести (уровень Hb составлял 80–94 г/л) — у 53 (53,6 %), выраженная анемия (Hb 65–79 г/л) — у 13 (13,1 %) и тяжелая (Hb 53–64 г/л) —

у 9 (9,1 %). Пациентов с легкой степенью тяжести, имеющих уровень гемоглобина от 101 до 110 г/л, в исследовании не включали в соответствии с рекомендациями NCCN, ASH, ASCO [17]. Больным с выраженной ($n = 13$) и тяжелой ($n = 9$) анемией, а также с анемией средней степени тяжести (Hb — 80–91 г/л) и наличием признаков сердечной недостаточности ($n = 6$) лечение начинали с переливаний ЭСС. При этом 19 пациентов получали параллельно с трансфузиями эпоэтин альфа, а 9 больных, входивших в контрольную группу, препараты рЭПО не получали. Количество ТЭ, предшествовавших эритропоэзстимулирующей терапии (в течение 2–3 мес), составляло в среднем $2,9 \pm 1,5$ (2–6) дозы. Уровень гемоглобина после трансфузий у этих пациентов повышался с 53–91 до 80–100 г/л. Необходимо отметить, что в группе пациентов, получавших ТЭ и эпоэтин альфа ($n = 19$), через 3–4 мес трансфузионная зависимость сохранялась у 6 больных (31,6 %). В то время как в группе пациентов, не получавших параллельно препараты рЭПО ($n = 9$), подобная зависимость наблюдалась у 5 (55,6 %) больных.

В целом по группе положительный ответ на лечение препаратами рЭПО наблюдался у 44 (64,7 %) из 68 больных. Длительность лечения эпоэтином альфа составляла $10,2 \pm 4,5$ (6–20) недель. У пациентов, ответивших на стимулирующую терапию, констатируется существенное увеличение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и уровня гематокрита (табл. 1). На 2–3-й неделе лечения эпоэтином альфа наблюдался значительный рост числа ретикулоцитов (медиана) с $27,3 \times 10^9$ /л до $64,9 \times 10^9$ /л (рис. 2).

В группе пациентов ($n = 24$), у которых констатируется отсутствие ответа на препараты рЭПО, динамики показателей красной крови практически не выявлено (см. табл. 1). В этой группе пациентов исходный уровень ретикулоцитов был в 2 раза ниже

Динамика показателей красной крови на фоне лечения у больных ММ с анемией

Группы больных	Показатель					
	Уровень Нб, г/л		Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$		Гематокрит, %	
	Исходно	После	Исходно	После	Исходно	После
Положительный ответ ($n = 44$)	90,4 $\pm$ 10,8	125,4 $\pm$ 7,7*	2,86 $\pm$ 0,38	3,95 $\pm$ 0,48*	27,8 $\pm$ 3,4	38,1 $\pm$ 3,0*
Отрицательный ответ ($n = 24$)	87,2 $\pm$ 14,4	90,7 $\pm$ 14,2	2,78 $\pm$ 0,60	2,88 $\pm$ 0,68	27,0 $\pm$ 4,5	28,1 $\pm$ 5,8
Контроль ($n = 31$)	88,6 $\pm$ 11,8	94,8 $\pm$ 14,2	2,80 $\pm$ 0,51	3,01 $\pm$ 0,56	28,9 $\pm$ 4,8	30,5 $\pm$ 5,6

* — статистически значимое ($p < 0,05$).

(медиана — $13,3 \times 10^9/л$), чем у пациентов с положительным ответом. Тем не менее, на фоне терапии эпоэтином альфа в целом их уровень повысился практически в 2 раза и составил (медиана) $25,1 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$). В то же время у пациентов контрольной группы ($n = 31$), не получавших препараты рЭПО, положительный ответ наблюдался у 8 (25,8 %) из 31 больного. У них отмечалась положительная динамика показателей красной крови, но не столь выраженная, как у пациентов с положительным ответом (см. табл. 1). Колебания ретикулоцитов (медиана) в этой группе на протяжении всего периода наблюдения были незначительными (с $31,1 \times 10^9/л$ до $29,9 \times 10^9/л$; $p > 0,5$), что было связано с отсутствием стимулирующего действия рЭПО (рис. 2).

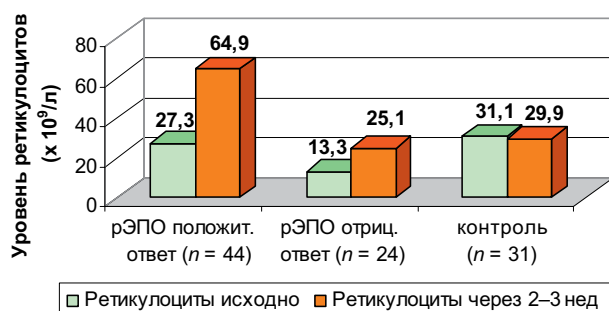


Рис. 2. Динамика ретикулоцитов периферической крови пациентов, получивших лечение эпоэтином альфа, и контрольной группы больных

Следует отметить, что при сопоставлении данных пациентов по количеству ретикулоцитов выявлено, что положительный ответ наблюдался в группе пациентов с большим уровнем ретикулоцитов. Так, медиана исходного уровня ретикулоцитов у больных с положительным ответом составляла $27,3 \times 10^9/л$, в то время как у пациентов с отрицательным ответом — $13,3 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$). Более того, прирост уровня ретикулоцитов в течение первых 2–3 недель от начала терапии в группе пациентов с положительным ответом был более выраженным и составлял $37,6 \times 10^9/л$ против $11,8 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$). Следовательно, информация об исходном уровне ретикулоцитов может быть использована в качестве прогностического фактора эффектив-

ности препаратов рЭПО. Однако нами не установлено статистически значимой корреляции между положительным ответом и исходным уровнем гемоглобина (степенью выраженности анемии) ни в группе больных, получивших эпоэтин альфа ($r = +0,187$; $n = 68$; $p > 0,05$), ни в контрольной группе пациентов ($r = +0,241$; $n = 31$; $p > 0,05$). Это позволяет высказать предположение, что исходный уровень гемоглобина у больных ММ мало влияет на результативность и, следовательно, не имеет прогностического значения при оценке эффективности терапии препаратами рЭПО.

В целом препараты эпоэтина альфа у наблюдаемых нами больных ММ переносились удовлетворительно. Из побочных эффектов наблюдалось ухудшение течения артериальной гипертензии у 16 пациентов, в анамнезе которых была гипертоническая болезнь. При этом у 14 (31,8 %) больных, входивших в группу с положительным ответом на рЭПО, по мере восстановления у них уровня гемоглобина выявлялось и увеличение артериального давления (АД) более чем на 20 мм Hg. У 2 (8,3 %) пациентов, у которых констатировано отсутствие ответа, также зафиксировано повышение АД. Назначение им гипотензивных препаратов позволило стабилизировать течение артериальной гипертензии.

У 5 больных в течение первого месяца лечения препаратами рЭПО уровень гемоглобина (без трансфузий эритроцитов) увеличился на 20–30 г/л, поэтому им снизили дозу эпоэтина альфа на 1/3 от исходной (она составила 150 МЕ/кг 2 раза в нед). В то же время у 11 пациентов дозу препарата рЭПО увеличили в 2 раза от исходной (по 300 МЕ/кг 3 раза в нед) ввиду отсутствия эффекта в течение месяца. Однако положительный ответ констатировали лишь у 2 (18,2 %) больных.

Обсуждение

АС у больных ММ наряду с костно-деструктивным синдромом, гиперкальциемией и почечной недостаточностью является частым проявлением заболевания и входит в критерии, используемые для постановки диагноза ММ [3, 4, 16]. На момент диагностики ММ анемия выявляется у 56 % больных, но в ходе противоопухолевой ХТ ее частота возрастает до

77,4 % [5]. Анемию с уровнем гемоглобина менее 80 г/л (выраженная и угрожающая жизни пациентов) в рутинной практике корректируют с помощью ТЭ, которые позволяют в короткий срок восстановить уровень гемоглобина до цифр, безопасных для жизни пациента, в том числе на период противоопухолевой терапии. Расширяют показания для ТЭ обычно пациентам пожилого возраста, имеющим сердечную недостаточность, ввиду того, что компенсаторные механизмы у этой категории больных значительно снижены [18]. В проведенном исследовании переливания эритроцитов проводились 22 больным, имевшим уровень гемоглобина менее 80 г/л, и 6 пациентам с признаками сердечной недостаточности с уровнем Нб 80–91 г/л. При этом из 19 пациентов, получавших параллельно ТЭ эпоэтин альфа, через 3–4 мес сохраняли трансфузионную зависимость лишь 6 (31,6 %). В то же время 5 (55,6 %) из 9 пациентов, не получивших эритропоэзстимулирующего лечения, продолжали периодические переливания ЭСС. Таким образом, параллельное назначение препаратов рЭПО и ТЭ позволяет у больных ММ с анемией уменьшить зависимость от переливаний эритроцитов.

Препараты рЭПО эффективно корректируют анемию, редко вызывают осложнения и могут применяться в амбулаторных условиях, что привело к широкому их использованию в практике гематологов [12]. Они показаны для лечения анемии с уровнем гемоглобина менее 100 г/л, а целевой уровень гемоглобина составляет 120 г/л, что существенно улучшает качество жизни больных и не увеличивает риск тромботических осложнений [6, 11, 17]. Кроме того, учитывая, что препараты рЭПО являются патогенетическим методом коррекции анемии у больных ММ, их назначение позволяет длительно поддерживать целевой уровень гемоглобина. Однако эффективность терапии с применением препаратов рЭПО у больных ММ варьирует в широких пределах от 25 до 85 % и может зависеть от многих причин, включающих стадию заболевания, трансфузионный анамнез, активность опухолевого процесса и ряд других факторов [6, 14]. Поэтому и была поставлена задача изучить эффективность эпоэтина альфа у больных ММ с анемией и сравнить с однородной группой пациентов, не получавших препараты рЭПО, взятых в качестве контроля. В ходе исследования мы установили, что в целом положительный ответ наблюдался у 64,7 % пациентов, получавших эпоэтин альфа. В то же время в контрольной группе больных, получавших только ХТ, он составлял 25,8 %, что существенно ниже ($p < 0,05$). Удвоение дозы препарата (со 150 МЕ/кг до 300 МЕ/кг 3 раза в нед) у пациентов с отрицательным ответом результата практически не дало: лишь у 2 (18,2 %) больных был достигнут положительный ответ. Отсутствие положительного эффекта на лечение рЭПО, даже на удвоенную дозу, объясняется тем, что у этих пациентов механизм развития АС не связан

с низкой продукцией сывороточного эритропоэтина, а, по-видимому, обусловлен низкой чувствительностью рецепторов к эритропоэтину вследствие выраженной супрессии их провоспалительными цитокинами. Поэтому такой категории больных эритропоэзстимулирующая терапия не показана. Следовательно, дальнейшее назначение эпоэтина альфа им не показано. Хотя не исключено, что в ходе химиотерапевтического лечения по мере уменьшения объема опухолевой массы снизится и концентрация цитокинов, что может привести к восстановлению чувствительности клеток эритрона к эритропоэтину.

Для решения вопроса о продолжении или отмене препаратов рЭПО немаловажную роль могут играть некоторые прогностические факторы [6]. Одним из ранних факторов прогноза эффективности терапии рЭПО является оценка динамики уровня ретикулоцитов в ответ на стимуляцию эритропоэза, т. е. регистрация первых признаков терапевтического ответа на ранних этапах (2–4 нед) применения препаратов рЭПО (повышение числа ретикулоцитов на 40 000/мкл) является предиктором положительного ответа [6, 19]. Данный прогностический фактор удобен и может быть использован, в том числе, в рутинной практике. Наше исследование позволило установить, что медиана уровня ретикулоцитов у пациентов с положительным ответом существенно увеличивалась по сравнению с пациентами, у которых констатировано отсутствие ответа, и составила соответственно $37,6 \times 10^9/\text{л}$ против $11,8 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Следовательно, использование данного критерия при решении вопроса о целесообразности продолжения эритропоэзстимулирующей терапии уже через месяц от начала назначения препаратов рЭПО поможет определиться врачу с планом дальнейшего лечения. Так, если у больных в течение 4 нед не увеличились уровни гемоглобина на 10 г/л и ретикулоцитов на $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$, то дальнейшее назначение рЭПО нецелесообразно. В то же время, если ретикулоциты в течение этого срока выросли на $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$, то у таких больных положительный ответ на терапию препаратами рЭПО через 1–2 мес ожидается с большей вероятностью.

Заключение

Таким образом, в исследовании показано, что эффективность коррекции анемии с помощью препаратов рЭПО у больных ММ составляет 64,7 %. У пациентов с выраженной и тяжелой степенью анемии эритропоэзстимулирующая терапия позволяет уменьшить трансфузионную зависимость от переливаний эритроцитов. В случае отсутствия ожидаемого эффекта эритропоэзстимулирующего лечения в течение месяца в решении вопроса о целесообразности продолжения данной терапии может помочь оценка динамики ретикулоцитов, т. е. повышение их на $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с исходным уровнем предполагает положительный ответ.

Л и т е р а т у р а

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Гематология: Новейший справочник / под общ. ред. К.М. Абдулкадырова. М.: Изд-во «Эксмо»; СПб.: Изд-во «Сова», 2004. С. 593–665.
2. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Ругаль В.И. и др. Сочетание множественной миеломы и первичного миелофиброза с последующей трансформацией в острый миелоидный лейкоз (обзор и случай из практики). Мед академ журн 2011;11(1):46–57.
3. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 847–873.
4. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю. и др. «Несекретирующая» множественная миелома (обзор литературы и собственные наблюдения). Клин онкогематол 2010;3(3):270–7.
5. Steurer M., Wagner H., Gastel G. Prevalence and management of anaemia in haematologic cancer patients receiving cyclic nonplatinum chemotherapy: results of a prospective national chart survey. Wien Klin Wochenschr 2004;116(11–12):367–72.
6. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропоэзстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематол 2011;3:39–49.
7. Шевченко Ю.Л., Заривчацкий М.Ф., Жибурт Е.Б. Трансфузионные осложнения и их профилактика. В кн.: Шевченко Ю.Л., Шабалин В.Н., Заривчацкий М.Ф., Селиванов Е.А. (ред.) Руководство по общей и клинической трансфузиологии. СПб.: ООО «Издательство «Фолиант», 2003. С. 561–588.
8. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Уровень цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухолей- α , интерферона- γ , интерлейкина-6) у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемическим синдромом. Анемия при лимфомах: научное издание. НГМУ. Новосибирск, 2008. С. 97–114.
9. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа. Клин онкогематол 2010;3(3):278–83.
10. Wang F.D., Zhou D.B., Li S.L. et al. Effect of recombinant human erythropoietin on hepcidin mRNA expression in patients with multiple myeloma. Zhongguo Shi Yan Xue Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2011;19(2):390–4.
11. Baz R., Walker E., Choueiri T.K. et al. Recombinant human erythropoietin is associated with increased overall survival in patients with multiple myeloma. Acta Haematol 2007;117(3):162–7.
12. Shehata N., Walker I., Meyer R. et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with non-myeloid hematological: a systematic review. Ann Hematol 2008;87(12):961–73.
13. Dammacco F., Castoldi G., Rodger S. Efficacy of epoetin alfa in treatment of anemia of multiple myeloma. Br J Haematol 2001;113(1):172–9.
14. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. Clin Lymphoma 2003;4(S1):23–9.
15. Yang S., Jun M., Hong-Li Z. et al. A multi-center open-labeled study of recombinant erythropoietin-beta in the treatment of anemic patients with multiple myeloma, low-grade non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia in Chinese population. Int J Hematol 2008;88(2):139–44.
16. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007. 480 с.
17. Henry D.H. Guidelines and recommendations for the management of anemia in patients with lymphoid malignancies. Drugs 2007;67(2):175–94.
18. Абдулкадыров К.М. Переливания эритроцитов. В кн. Клиническая гематология: Справочник. СПб.: Питер, 2006. С. 403–406.
19. Beguin Y. Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin. Semin Oncol 1998;25 (3 Suppl 7):27–34.

Магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге лечения поражения костного мозга при лимфоме Ходжкина

З.Н. Шавладзе, Д.В. Неледов, Т.П. Березовская

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Контакты: Дмитрий Викторович Неледов dmitriy_neledov@mail.ru

У 42 пациентов с верифицированным диагнозом лимфома Ходжкина (ЛХ) и подтвержденным диссеминированием процесса в скелете были установлены возможности использования отдельных импульсных последовательностей в визуализации специфического поражения костного мозга (КМ). Выявлены некоторые особенности МР-картины поражения КМ у больных ЛХ, его локализации, распределения и интенсивности сигнала. У 33 больных с впервые выявленным поражением скелета в течение 10 мес проведена оценка МР-картины пораженного и интактного КМ на фоне полихимиотерапии (ПХТ) и у 2 пациентов после дистанционной лучевой терапии на область мягкотканного компонента. Выделены несколько вариантов изменения МР-изображения пораженного КМ в динамике после 2, 6 и 8 циклов ПХТ.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, лимфома Ходжкина, костный мозг, мониторинг лечения

Diagnosis and monitoring of bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma using magnetic resonance imaging

Z.N. Shavladze, D.V. Neledov, T.P. Berezovskaya

Medical Radiological Research Center, Obninsk

In 42 patients with verified Hodgkin lymphoma and confirmed metastatic skeletal lesion possibility of using specific pulse sequences in imaging of bone marrow involvement have been established. MRI pattern of bone marrow lesion, signal localization, distribution and intensity were revealed. In 33 patients with newly diagnosed bone lesions the MR images of the affected and intact bone marrow during chemotherapy were assessed during 10 months. In 2 patients MR images were assessed after radiotherapy. Several MRI patterns changes of affected bone marrow after 2, 6 and 8 chemotherapy cycles were identified.

Key words: magnetic resonance imaging, Hodgkin's lymphoma, bone marrow, therapy monitoring

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) (название введено ВОЗ в 2001 г., синонимы — лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина) — опухолевое заболевание лимфатической системы, при котором характерно увеличение одной или нескольких групп лимфатических узлов (ЛУ), вовлечение лимфоидных и (реже) нелимфоидных органов. Впервые описано Томасом Ходжкином в 1832 г.

Установление точной распространенности заболевания при ЛХ, в частности вовлечения в процесс костного мозга (КМ), является чрезвычайно важным звеном в определении стадии, прогнозировании течения и выборе тактики лечения болезни. Диагностика метастатического поражения скелета имеет принципиальное значение, так как является одним из основных проявлений диссеминации опухолевого процесса и рассматривается в качестве крайне неблагоприятного прогностического признака, в том числе и у больных со стадиями IIIБ—IVАБ заболевания [1].

Долгое время изменения в костях и КМ рассматривались как самостоятельные очаги поражения. Вместе с тем анализ литературных данных показывает, что развитие метастатических изменений в ске-

лете, как правило, начинается в медуллярной полости, занятой гематопоетическим КМ. При последующем росте опухоли происходит постепенное вовлечение в процесс непосредственно костной ткани с формированием вторичных, по отношению к поражению КМ, остеолитических и остеобластических очагов поражения [2]. Поэтому в нашем исследовании мы не разделяем понятия кости и КМ друг от друга, как самостоятельные области поражения, а рассматриваем кость как единый орган с ранним поражением КМ и последующим вовлечением костного вещества.

По данным ряда авторов, поражение КМ при ЛХ в течение заболевания встречается в 5–32 % случаев [3].

Впервые поражение костей при ЛХ описали Vigandi и Ziegler в 1878 и 1911 гг. В преобладающем большинстве случаев оно бывает вторичным, гематогенным, при генерализации процесса, и значительно реже развивается вследствие перехода процесса с ЛУ (*per continuitatem*) [4]. В первом случае процесс носит диссеминированный (многофокусный) характер и относится к IV стадии заболевания, во втором случае стадия не меняется, но прибавляется уточнение в виде присоединения буквы Е согласно клинической классификации лимфогранулематоза.

Для определения состояния КМ в настоящее время существуют различные методы, которые отличаются чувствительностью, специфичностью и точностью. Традиционная рентгенография, компьютерная томография, скинтиграфия скелета используются для оценки костной ткани и исследования костного метаболизма. Данные методы могут дать только опосредованную оценку КМ по состоянию костного вещества. В свою очередь, магнитно-резонансная томография (МРТ) и трепанобиопсия используются для исследования кости в целом и рассматриваются как методы выбора для требуемого детального исследования КМ. До настоящего времени «золотым стандартом» для установления диагноза является слепая трепанобиопсия крыла подвздошной кости или грудины, которая считается более специфичной, чем МРТ, так как позволяет провести гистологическое исследование [5]. Однако рутинное взятие материала из кости позволяет исследовать лишь малую порцию КМ, что приводит к ложно-негативным результатам, так как часто инфильтрация КМ при ЛХ носит очаговый характер [3]. К тому же трепанобиопсия доставляет пациенту значительный дискомфорт.

С внедрением в клиническую практику МРТ впервые стало возможно неинвазивно и непосредственно визуализировать КМ, выделяя в нем жировой и кровяной компоненты, дифференцировать их нормальные физиологические и патологические изменения. Четкая визуализация КМ обеспечивает высокую чувствительность МРТ в определении метастатического поражения скелета, что позволяет выявлять раннюю стадию опухолевой инфильтрации КМ, прежде чем произойдут реактивные изменения, нарушения костного метаболизма и деструкция кости. Кроме этого, МРТ обладает высоким пространственным и контрастным разрешением. Также следует отметить такие преимущества метода, как отсутствие лучевой нагрузки, возможность многоплоскостного сканирования и высокое качество изображения мягких тканей.

Высокое пространственное разрешение и превосходный контраст тканей делают МРТ идеальным методом не только для раннего выявления инфильтрации КМ у больных ЛХ, но и методом выбора для последующего мониторинга эффективности проводимого лечения, основываясь на изменении МР-картины пораженных костей, что может существенно повлиять на последующий выбор тактики ведения пациента [6, 7].

Цель нашего исследования состоит в иллюстрации особенностей МР-картины специфических патологических изменений КМ у больных ЛХ, а также их динамики в ходе проводимого лечения на основании собственного опыта.

Материалы и методы

МРТ была проведена 68 больным с установленным диагнозом ЛХ по данным морфологического исследования ЛУ. У 47 пациентов данное заболева-

ние было выявлено впервые, 21 больной на момент обследования уже получал соответствующее лечение. Средний возраст пациентов составил 29 лет. Около 85 % пациентов имели продвинутой стадию заболевания (III–IV). В исследование были включены больные с высоким клиническим риском развития специфического поражения КМ и/или с подозрением на поражение скелета по данным клинико-инструментальных методов исследования. Подтверждение либо исключение наличия специфического поражения скелета основывалось на комплексе данных клинического, рентгенологического, радионуклидного и магнитно-резонансного (МР) исследований; на динамическом наблюдении за пациентом; на эффекте проводимого лечения; на основе гистологического исследования материала, полученного путем трепанобиопсии костей скелета.

У 33 пациентов с впервые выявленным заболеванием и верифицированным поражением КМ визуализируемые области изменений по данным МРТ исследовались в динамике с временным интервалом 2–10 мес в ходе проводимого лечения. Для данной группы больных использовались интенсифицированные программы полихимиотерапии (ПХТ) типа BEACOPP (6–8 циклов) с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) на зоны остаточных опухолевых масс и/или исходно больших массивов опухоли с наличием мягкотканного компонента. Обследование в динамике было проведено после 2 циклов ПХТ у 1 пациента, после 6 циклов у 14 пациентов и после 8 у 25 пациентов. Следует отметить, что 6 больных прошли обследование в ходе лечения несколько раз: 1 пациент после 2-го, 6-го и 8-го циклов лечения, а остальные 5 — после 6-го и 8-го циклов ПХТ.

У 4 пациентов, обследуемых в динамике, определялось солитарное поражение КМ, у 2 — солитарные очаги располагались в пределах 1 кости, а у остальных 27 больных визуализировались множественные очаги поражения либо имело место диффузное поражение КМ.

МРТ была выполнена на высокопольном томографе Symphony (фирма Siemens). В зависимости от поставленной задачи было проведено МР-исследование либо всего тела путем последовательного сканирования 3 анатомических областей, либо прицельно путем исследования пораженной области (таз, позвоночник). У всех больных использовалась коронарная (фронтальная) ориентация срезов и 2 основные импульсные последовательности: SE (Spin Echo) с получением T1-взвешенных изображений (ВИ) и STIR (Short Time Inversion Recovery), обеспечивающая T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани.

Результаты

На основании комплекса методов верификации наличие специфического поражения КМ было подтверждено у 42 из 68 обследованных пациентов. У 42

Характеристика распространенности поражения КМ у больных ЛХ

Группы	Характер поражения	Критерии*	Число больных (n = 42)
I	солитарное	1 метастаз	9
II	единичное	от 2 до 6 метастазов	7
III	множественное	более 6, но менее 75 % поражения осевого скелета	14
IV	тотальное	поражено более 75 % костей осевого скелета	12

*M.S. Soloway, S.W. Hardeman et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. Cancer 1988;61:195.

больных с подтвержденным диагнозом поражения КМ с помощью МРТ выявлено 206 областей поражения.

Чаще всего поражались грудной и поясничный отделы позвоночника, кости таза, далее следуют в порядке убывания грудина, ребра, плечевые кости, лопатки, ключицы, шейный отдел позвоночника, бедренные кости, череп.

Преобладали пациенты с очаговым типом поражения, преимущественно с множественными очагами (см. таблицу). При очаговом поражении солитарный, единичный и множественный типы поражения имели форму как отдельных, так и сливных очагов. Причем размеры отдельных очагов варьировали от точечного, плохо дифференцируемого, до тотального поражения отдельной кости. В свою очередь, диффузный тип имел либо характер однородного и тотального изменения сигнала в скелете, либо, в силу своей множественности, полиморфизма и распространенности, обладал неоднородным характером и напоминал картину «соль и перец» (рис. 1). Такой тип поражения встречался у 6 пациентов.

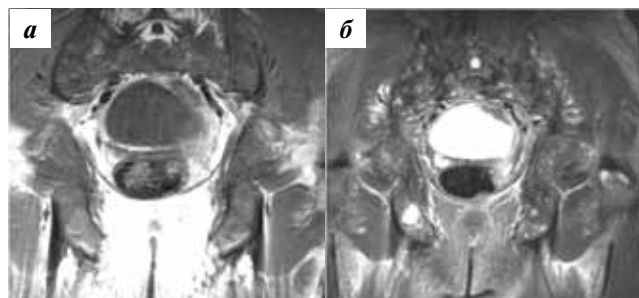


Рис. 1. Диффузная картина специфического поражения КМ по типу «соль и перец», визуализируемая на T1-ВИ (а) и STIR (б) как тотальное и неоднородное изменение МР-сигнала

Как при очаговом, так и при диффузном типе поражения часть кости с преобладанием жирового компонента КМ никогда не имела специфических изменений (рис. 2).

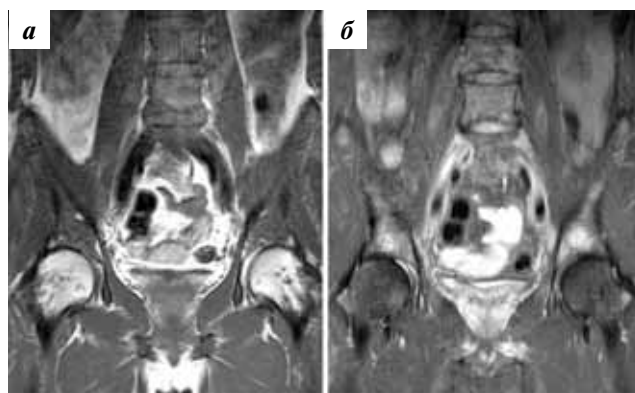


Рис. 2. Диффузное поражение КМ поясничных позвонков и подвздошных костей, в головках обеих бедренных костей сохраняется неизменный МР-сигнал от жирового КМ на T1-ВИ (а) и STIR (б)

Границы очагов удавалось визуализировать только лишь при изолированно расположенных очагах в пределах кости, но часто очаги сливались между собой, формируя «картографические» контуры, или с кортикальной пластинкой, принимая форму кости. У больных с более длительным анамнезом заболевания и распространенным процессом в скелете очаги имели более нечеткий, неправильный контур и часто сливались между собой. Однако все же большую часть всех очагов, около 76 %, составили очаги с округлой формой (рис. 3).

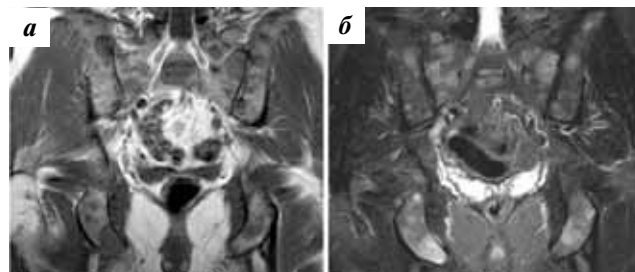


Рис. 3. Множественные округлые очаги поражения в костях таза на T1-ВИ (а) и STIR (б)

Интенсивность сигнала от очага поражения варьировала и зависела от применяемой импульсной последовательности. На T1-ВИ зоны поражения всегда имели низкий сигнал, изо- или гипоинтенсивный в сравнении с межпозвонковыми дисками и рядом расположенными мышцами, а выраженность гипоинтенсивности варьировала от слабого сигнала до полного его отсутствия. При использовании импульсной последовательности STIR-сигнал имел различную интенсивность: от выраженного гиперинтенсивного до выраженного гипоинтенсивного.

Структура некоторых очагов была неоднородной, что в отдельных случаях зависело от их размеров: чем больше был очаг, тем более неоднородным был сигнал от него. У 6 больных, в 4 случаях с впервые выявленным заболеванием и в 2 случаях у пациентов, получающих лечение, был отмечен перифокальный гиперинтенсивный ободок вокруг основного очага в режиме STIR (рис. 4).

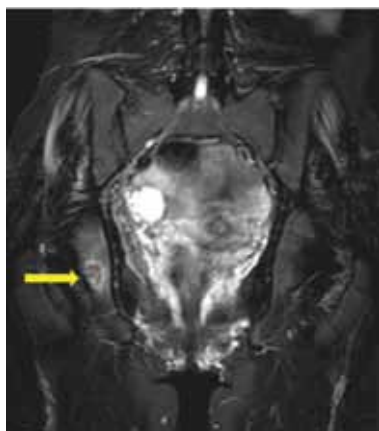


Рис. 4. Впервые выявленный солитарный очаг специфического поражения в теле правой седалищной кости с наличием перифокального ободка (стрелка) в режиме STIR

Возможность визуализации очагов метастатического поражения зависела от интенсивности сигнала от очага в различных импульсных последовательностях и от клеточного состава окружающего КМ. Характер окружающего КМ не влиял на визуализацию тех очагов, которые имели достаточно низкий сигнал на T1-ВИ и высокий сигнал в режиме STIR. Следует отметить, что все выявленные очаги хорошо визуализировались в режиме STIR. Однако у некоторых больных на T1-ВИ кроветворный КМ оказывал существенное влияние на визуализацию очагов со слабым гипоинтенсивным сигналом (рис. 5). Данное обстоятельство касалось всех пациентов молодого возраста, не получавших на момент исследования специфического лечения.

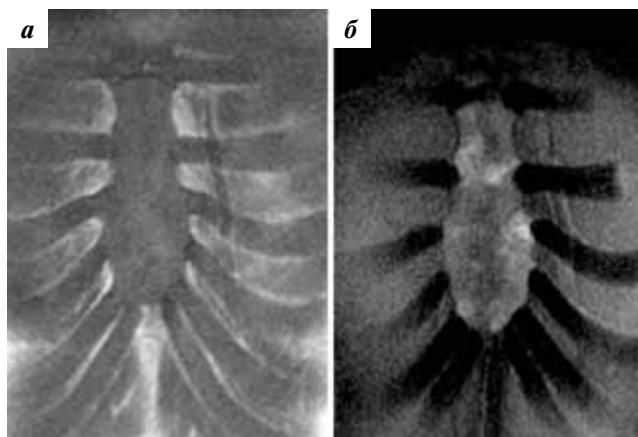


Рис. 5. Множественные очаги поражения в грудине, имеющие слабую визуализацию на T1-ВИ (а) и четкую — в режиме STIR (б)

В 4 случаях очаги поражения в костях таза и позвоночнике имели мягкотканый компонент, представляющий собой во всех случаях образование с неоднородной, преимущественно солидной структурой, располагающееся за пределами кортикального слоя кости. Наличие дополнительного мягкотканого компонента наблюдалось у всех пациентов с распространенными изменениями в скелете и имеющих длительный анамнез заболевания.

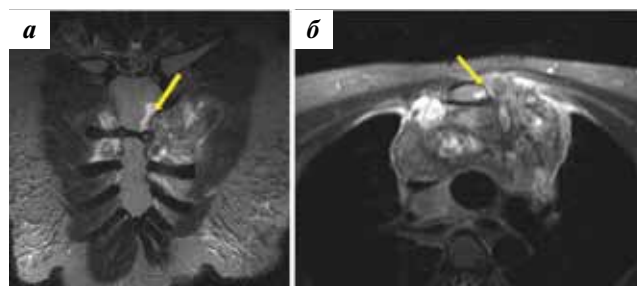


Рис. 6. Контактное распространение опухолевого процесса с увеличенных ЛУ средостения на грудину. На МРТ во фронтальной (а) и аксиальной плоскостях (б) визуализируется массивный конгломерат ЛУ в средостении с плотным его прилеганием и признаками истончения кортикальной кости в области левого ребра грудины (стрелки), а также формированием субкортикального очага в левых отделах рукоятки

В 1 случае визуализирована картина контактного распространения опухолевого процесса на кость с расположенных рядом измененных ЛУ (рис. 6).

Данная картина наблюдалась у первичного пациента с выраженными изменениями в ЛУ, общими симптомами и изменениями лабораторных показателей. Других очагов поражения в костях у данного больного по данным МРТ выявлено не было.

Из 33 пациентов, обследованных в динамике на фоне проводимой ПХТ, было визуализировано несколько вариантов изменения МР-изображения пораженного КМ: полное восстановление сигнала от КМ; неполное восстановление сигнала от КМ; без динамики; прогрессирование костных изменений. Следует отметить, что при всех вариантах отмечалось усиление МР-сигнала на T1-ВИ и снижение в режиме STIR от непораженного кроветворного КМ. Сигнал от жирового КМ не изменялся.

МР-картина полного восстановления сигнала КМ зависела от первоначального типа поражения:

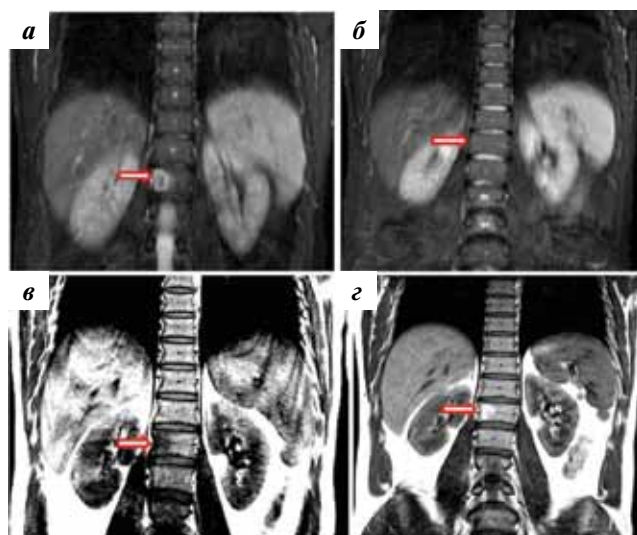


Рис. 7. Полное восстановление МР-сигнала от очага поражения КМ (стрелки) в теле Th10 позвонка после 6 циклов ПХТ. На МРТ в режиме STIR (а, б) четко визуализируется исчезновение инфильтративных изменений КМ с замещением их жировым КМ, хорошо дифференцируемым на T1-ВИ (в, г)

очаговый либо диффузный тип. При очаговом типе на МРТ отмечалось локальное исчезновение инфильтративных изменений КМ, которое хорошо определялось в режиме STIR. В свою очередь на T1-ВИ хорошо визуализировалось локальное замещение данного очага жировым КМ — локальная конверсия КМ (рис. 7).

При диффузном типе восстановление МР-сигнала от КМ происходило диффузно с признаками тотального увеличения жирового компонента пораженного КМ (рис. 8).

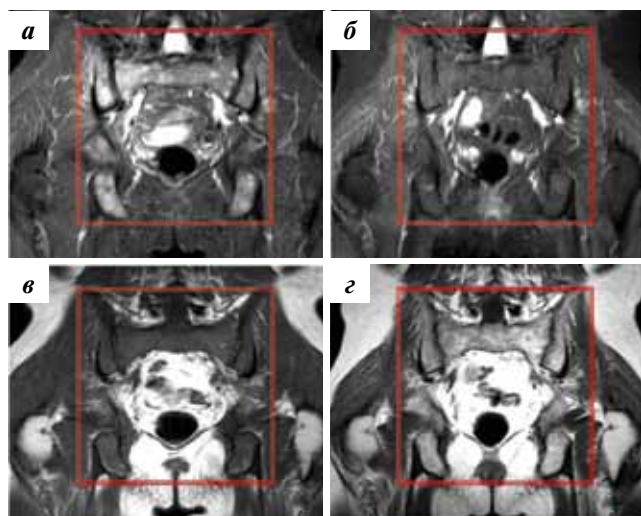


Рис. 8. Полное восстановление МР-сигнала КМ при диффузном типе поражения после 8 циклов ПХТ. На МРТ в режиме STIR хорошо определяется диффузное исчезновение инфильтративных изменений КМ крестца, подвздошных и седалищных костей до ПХТ (а) и после ПХТ (б) и диффузная конверсия жировым компонентом КМ, хорошо дифференцируемая на T1-ВИ до ПХТ (в) и после ПХТ (г)

Данная картина была визуализирована у 15 (60 %) пациентов из 25 обследованных после 8 циклов ПХТ и у 8 (57 %) больных из 14 обследованных после 6 циклов ПХТ. У всех 6 пациентов с солитарным поражением либо единичными очагами поражения наблюдалось полное восстановление МР-сигнала после 6 либо 8 циклов ПХТ.

При неполном восстановлении сигнала от КМ происходило исчезновение части выявленных очагов поражения при множественном типе и частичное восстановление МР-сигнала от определенных областей поражения при диффузном типе. Размеры оставшихся очагов или областей поражения могли уменьшаться либо сохраняться прежними. МР-сигнал сохранялся всегда пониженным на T1-ВИ и повышенным в режиме STIR в сравнении с окружающим КМ, однако интенсивность его всегда снижалась (рис. 9).

Данная картина была отмечена у 10 (40 %) пациентов из 25 обследованных после 8 циклов ПХТ и у 5 (36 %) больных из 14 обследованных после 6

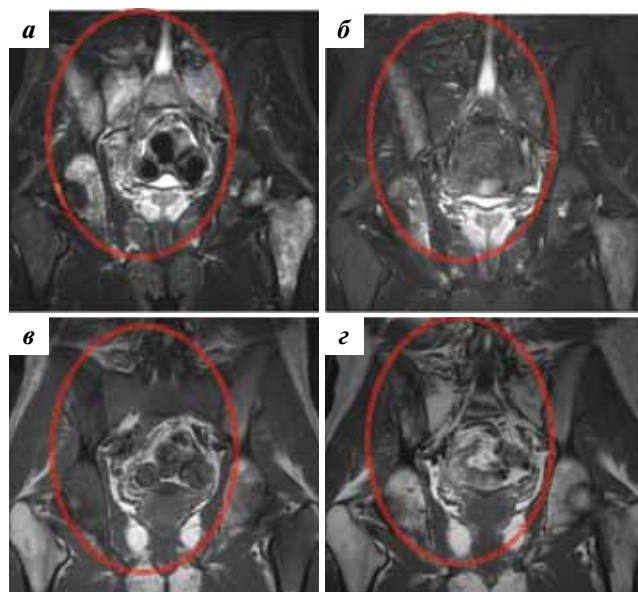


Рис. 9. Неполное восстановление МР-сигнала при диффузном типе поражения КМ после 6 циклов ПХТ. На МРТ визуализировалось частичное исчезновение инфильтративных изменений КМ и диффузное увеличение жирового компонента КМ с сохранением зон поражения в правых подвздошных, седалищных костях и левой бедренной кости, интенсивность их сигнала уменьшилась в режиме STIR (а, б) и увеличилась на T1-ВИ (в, г)

циклов ПХТ. Все пациенты имели либо множественный, либо диффузный типы поражения.

Лишь у 1 пациента с множественными очагами поражения в различных отделах скелета после 2 циклов ПХТ не отмечалось видимых изменений МР-сигнала пораженного КМ. Однако после 6-го цикла ПХТ у данного пациента отмечалось частичное, а после 8-го — полное восстановление МР-сигнала от очагов поражения.

Увеличение размеров ранее выявленных очагов поражения и появление новых участков патологического МР-сигнала соответствовало картине прогрессирования костных изменений (рис. 10).

Данная отрицательная динамика костных изменений наблюдалась у 1 пациента с множественными очагами поражения в различных отделах скелета после 8 циклов ПХТ.

Кроме этого, у 2 пациентов, которым была проведена дополнительная лучевая терапия на области с массивным поражением и наличием мягкотканного компонента, отмечалось полное восстановление МР-сигнала от измененного КМ и полная резорбция экстраоссального мягкотканного компонента (рис. 11).

У 15 пациентов с частичной регрессией костных изменений либо с их прогрессированием в 1 случае были изменены схемы ПХТ и в некоторых случаях на основании данных МРТ целенаправленно выполнена ДЛТ на области остаточных изменений КМ.

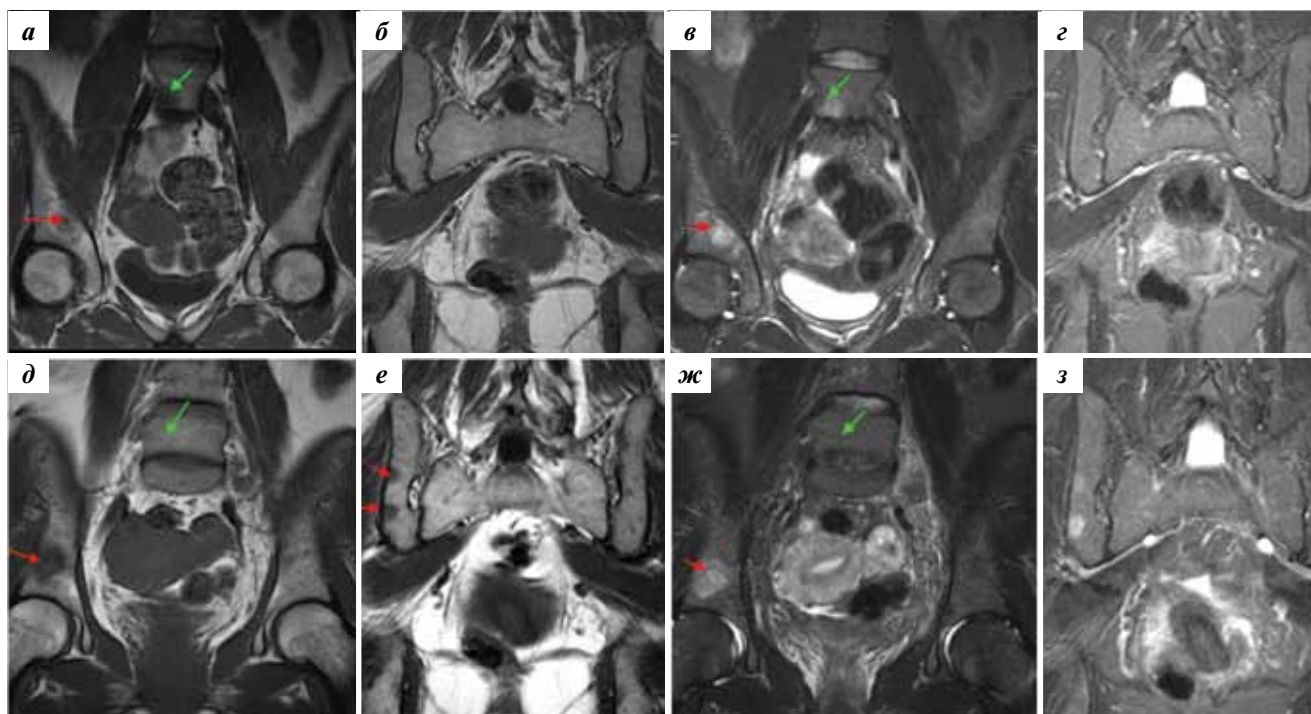


Рис. 10. Прогрессирование костных изменений. На МРТ в режиме STIR и T1-ВИ до ПХТ (а, б, в, з) и после ПХТ (д, е, ж, з) отмечается исчезновение очага в теле L5 позвонка (зеленые стрелки), увеличение размеров очага в теле правой подвздошной кости и появление новых очагов в задних отделах крыла правой подвздошной кости (красные стрелки)

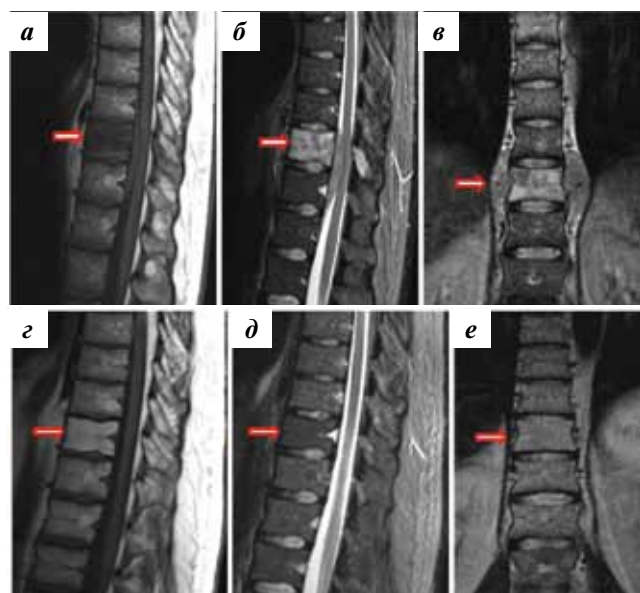


Рис. 11. Жировое замещение КМ и резорбция мягкотканного компонента (стрелки) до (а, б, в) и после (г, д, е) ПХТ и ДЛТ на Th10 позвонке

Обсуждение

В последнее 10-летие развитие МРТ и изучение с ее помощью КМ способствовало увеличению интереса к диагностике костномозговых опухолей [8].

Высокая диагностическая эффективность МРТ позволила некоторым авторам считать, что при выявлении инфильтрации КМ у больных ЛХ по данным МРТ должна уже выставляться IV стадия заболевания [9]. Другим, что если при злокачественной

лимфоме по данным МРТ уже выявлено поражение КМ, то прогноз гораздо хуже, чем у пациентов с лимфомой и отсутствием изменений независимо от результатов биопсии [10].

Высокая эффективность МРТ в диагностике метастатического поражения КМ обеспечена не только высоким контрастным и пространственным разрешением метода, но и грамотным его использованием с пониманием возможностей и знанием особенностей МР-картины при различных патологических и физиологических состояниях КМ.

Наш опыт использования МРТ у больных ЛХ позволил выявить некоторые особенности использования импульсных последовательностей и полученных с их помощью МР-изображений специфического поражения скелета. Возможности визуализации метастатического поражения одной импульсной последовательностью могут быть снижены в силу ряда причин, приводящих к снижению контраста метастатического очага на фоне окружающего КМ. При анализе мы учитывали возрастные особенности распределения КМ. На T1-ВИ дифференциацию метастатических очагов может затруднять высокое содержание кровяного КМ, который преобладал у больных молодого возраста. Однако нельзя недооценивать значение T1-ВИ, отдавая предпочтение импульсной последовательности STIR, как более чувствительной для диагностики метастатического поражения [11]. Только T1-ВИ позволяют дифференцировать доброкачественные изменения, такие как гемангиомы, от метастазов.

Характерная локализация специфического поражения в позвоночнике и костях таза указывала на четкую корреляцию между локализацией метастазов и распределением кроветворного КМ. Кроме этого мы наблюдали, что метастатическое поражение, даже при массивном диффузном поражении, всегда локализовалось в области сосредоточения кроветворного КМ, «островки» же жирового КМ всегда оставались интактными, что также указывало на то, что кроветворный КМ является излюбленным местом локализации костных метастазов. На то, что развитие метастатических изменений в скелете, как правило, начинается в медуллярной полости, занятой гемопоэтическим КМ, указывают и другие авторы [12, 13].

Считается, что на МР-изображениях могут быть установлены несколько типов изменений в КМ, из которых основными являются диффузное и очаговое [14].

По данным наших наблюдений, выявленные варианты метастатического поражения скелета не являются патогномоничными для ЛХ. Однако в нашем исследовании встречался чаще очаговый тип поражения скелета, который ряд авторов считают характерным для отдельных опухолей, таких как ЛХ [9].

В нашем исследовании очаговый тип при локальном поражении КМ всегда характеризовался наличием участка низкой интенсивности сигнала на T1-ВИ и сигналом различной интенсивности на T2-взвешенных изображениях с подавлением сигнала от жира. Мы учитывали, что у более молодых пациентов с хорошо выраженным кроветворным КМ метастатические очаги должны соответствовать критериям Carroll et al., согласно которым интенсивность сигнала от метастаза в режиме T1 равна или ниже интенсивности сигнала скелетных мышц и/или межпозвоночных дисков [15].

Очаговое поражение может быть солитарным, единичным и множественным. В нашем исследовании частота солитарного поражения встречалась значительно реже, чем остальные, более распространенные формы метастатического поражения скелета. Однако несмотря на это относительно большая ее встречаемость указывает на то, что данная форма поражения наблюдается довольно часто. Недооцененная в некоторых работах частота солитарного поражения может объясняться тем, что в них использованы недостаточно чувствительные методы, приводящие к более поздней диагностике, либо использование МРТ только как опции для уточнения данных других менее чувствительных методов по отдельным анатомическим областям [16].

В структуре метастатических очагов у части больных ЛХ мы наблюдали наличие перифокального гиперинтенсивного ободка вокруг некоторых очагов в режиме STIR, что рядом авторов объясняется реактивным отеком или инфильтрацией окружающего КМ, что, в свою очередь, позволяет предположить

активную фазу метастатического процесса — симптом «венчика» [17]. Сигнал от самого метастатического поражения скелета, особенно в режиме STIR, был вариабелен, что объяснялось гистологической структурой метастаза [18].

В нашем исследовании диффузная картина характеризовалась в одних случаях однородным изменением МР-сигнала от КМ, в других случаях — неоднородным. Негомогенное снижение МР-сигнала и выделенный нами на основании этого вариант поражения по типу «соль и перец» не является характерным для какой-либо группы онкологических заболеваний. Данную картину описывают также у больных с солидными опухолями и у больных множественной миеломой [19].

Некоторые исследователи придают огромное значение роли МРТ в мониторинге лечения ЛХ. Высокая чувствительность и хорошая визуализация участков поражения КМ делают МРТ идеальным методом для последующего мониторинга изменений МР-картины на фоне проводимого лечения [20].

У всех больных в ходе лечения отмечалось диффузное увеличение жирового компонента кроветворного КМ (диффузная конверсия), что объяснялось характерным воздействием на него проводимой ПХТ. В свою очередь, МР-сигнал от жирового КМ в ходе лечения не изменялся, что, вероятно, было связано с его плохой васкуляризацией и отсутствием реакции на проводимое лечение.

Во всех наблюдениях с полным восстановлением МР-сигнала от пораженного КМ отмечалось характерное замещение областей поражения жировым компонентом, что хорошо визуализировалось в обеих импульсных последовательностях, но более четко на T1-ВИ, благодаря лучшему контрасту между кроветворным и жировым КМ. В случаях положительной динамики с неполным восстановлением МР-сигнала от пораженного КМ сохранялись участки высокого сигнала в режиме STIR и низкого на T1-ВИ. Данная картина клинически была расценена как неполная регрессия костных изменений. Однако некоторые авторы считают, что оценка должна проводиться с большой осторожностью и не всегда может говорить о частичной регрессии специфических костных изменений. Сохранение участков измененного сигнала может соответствовать не только остаточной инфильтрации КМ при лимфоме, но и доброкачественным изменениям, таким как фиброз, реактивный отек и гиперцеллюлярный КМ [21].

Возможно, применение контрастного усиления и новых протоколов МР-исследования поможет дифференцировать данные изменения.

Вариант полного либо частичного восстановления МР-сигнала от КМ не зависел от применяемой схемы ПХТ и встречался с одинаковой частотой в группе больных, получивших 6 и 8 циклов ПХТ. Однако пациенты с изначально небольшим объемом

поражения КМ во всех случаях имели картину полной регрессии костных изменений.

Отсутствие у 1 пациента динамики МР-картины от пораженного КМ в ходе лечения, вероятно, объяснялось малыми сроками проводимой терапии, так как последующее обследование в более поздние сроки выявило частичное, а затем и полное восстановление МР-сигнала от пораженного КМ.

У 2 пациентов с наличием мягкотканного компонента отмечена высокая эффективность локального применения ДЛТ на область поражения, что хорошо визуализировалось при МРТ.

Почти в 40 % случаев у пациентов с частичной регрессией костных изменений либо с их прогрессированием данные МРТ смогли изменить подход и тактику ведения данных больных.

Заключение

Таким образом, МРТ является важной неинвазивной процедурой исследования КМ у больных ЛХ, способной обеспечить клинически значимой информацией не только для диагностики и стадирования заболевания, но и для мониторинга лечения.

Л и т е р а т у р а

1. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630–6.
2. Reske S.N. Recent advances in bone marrow scanning. *Eur J Nucl Med* 1991;18(3):203–21.
3. Hoane B.R., Shields A.F., Porter B.A., Shulman H.M. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging. *Blood* 1991;78(3):728–38.
4. Курдыбайло Ф.В. Лимфогранулематоз. М.: Медицина, 1971. С. 37.
5. Murphy W.A., Destouet J.M., Gilula L.A. Percutaneous skeletal biopsy 1981: a procedure for radiologists – results, review, and recommendations. *Radiology* 1981;139(3):545–9.
6. Casamassima F., Ruggiero C., Caramella D. Hematopoietic bone marrow recovery after radiation therapy: MRI evaluation. *Blood* 1989;73(6):1677–81.
7. Hanna S.L., Fletcher B.D., Fairclough D.L. et al. Magnetic resonance imaging of disseminated bone marrow disease in patients treated for malignancy. *Skeletal Radiol* 1991;20(2):79–84.
8. Проскурина М.Ф., Стегачев С.Н., Юдин А.Л. Использование магнитно-резонансной томографии позвоночника при костномозговых опухолях и костных метастазах. *Мед визуализация* 2002;2:114–22.
9. Linden A., Zankovich R., Theissen P. et al. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology* 1989;173(2):335–9.
10. Thomas E.L., Saeed N., Hajnal J.V. et al. Magnetic resonance imaging of total body fat. *J Appl Physiol* 1998;85(5):1778–85.
11. Walker R.E., Eustace S.J. Whole-body magnetic resonance imaging: techniques, clinical indications, and future applications. *Semin Musculoskel Radiol* 2001;5(1):5–20.
12. Dohner H., Gückel F., Knauf W. et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow in lymphoproliferative disorders: correlation with bone marrow biopsy. *Br J Haematol* 1989;73(1):12–7.
13. Reske S.N. Recent advances in bone marrow scanning. *Eur J Nucl Med* 1991;18(3):203–21.
14. Vanel D., Bittoun J., Tardivon A. MRI of bone metastases. *Eur Radiol* 1998;8(8):1345–51.
15. Carrol K.W., Feller J.F., Tirman P.F. Useful internal standards for distinguishing infiltrative marrow pathology from hematopoietic marrow at MRI. *J Magn Reson Imaging* 1997;7(2):394–8.
16. Shields A.F., Porter B.A., Churchley S. et al. The detection of bone marrow involvement by lymphoma using magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 1987;5(2):225–30.
17. Mundy G.R. Preclinical studies of metastasis: experimental models and novel techniques to detect micrometastases. Program and abstracts of 22nd San Antonio Breast Cancer Symposium; Desember 8–11. San Antonio, Texas, 1999.
18. Schmidt G.P., Reiser M.F., Baur-Melnyk A. Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging. *Skeletal Radiol* 2007;36(12):1109–19.
19. Rahmouni A., Divine M., Mathieu D. et al. MR appearance of multiple myeloma of the spine before and after treatment. *Amer J Roentgenol* 1993;160(5):1053–7.
20. Smith S.R., Roberts N., Percy D.F., Edwards R.H. Detection of bone marrow abnormalities in patients with Hodgkin's disease by T1 mapping of MR images of lumbar vertebral bone marrow. *Br J Cancer* 1992;65(2):246–51.
21. Smith S.R., Williams C.E., Edwards R.H., Davies J.M. Quantitative magnetic resonance studies of lumbar vertebral marrow in patients with refractory or relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1991;2 Suppl 2:39–42.

Показатели гемостаза у больных острым миелоидным лейкозом в период манифестации заболевания

С.Г. Владимирова, Л.Н. Тарасова, О.Ю. Скольская

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России

Контакты: Софья Геннадьевна Владимирова vlsg@mail.ru

Цель работы — оценка свертывающей системы крови у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в период манифестации заболевания. Определяли показатели свертывающей и фибринолитической систем, уровни основных физиологических антикоагулянтов и маркеров внутрисосудистого свертывания у 44 пациентов с впервые выявленным ОМЛ (варианты FAB: M0, M1, M2, M4, M5). Мужчин — 20, женщин — 24, возраст 20–76 лет (медиана 49,5 года). У 18 больных не было инфекционных осложнений (группа 1), у 26 — были (группа 2). Геморрагии наблюдались у 15 (57,7 %) пациентов из 2-й группы и только у 2 (11 %) — из 1-й. У больных выявлено состояние гиперкоагуляции, что подтверждается повышением содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димеров, снижением активности протеина С, угнетением Хагеман-зависимого фибринолиза. Положительная корреляция уровня С-реактивного белка с уровнем D-димеров и антигена фактора Виллебранда (ФВ:Ag), и отрицательная — с результатами протромбинового теста подтверждают, что при развитии инфекции у больных ОМЛ нарастает интенсивность внутрисосудистого свертывания. Таким образом, к значимым факторам риска развития тромбозоморрагических осложнений у больных с впервые выявленным ОМЛ наряду с тромбоцитопенией следует относить наличие инфекции и высокий уровень лейкоцитов.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, гиперкоагуляция, геморрагии, тромботические осложнения, инфекционные осложнения

Hemostasis in acute myeloid leukemia patients during disease manifestation

S.G. Vladimirova, L.N. Tarasova, A.Yu. Skolskaya

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Russian Federal Medical-biological Agency

The aim of the study was assessment of blood coagulation parameters in acute myeloid leukemia (AML) patients during disease manifestation. Coagulation and fibrinolysis parameters, physiological anticoagulants levels and intravascular coagulation markers were detected. 44 patients with newly diagnosed AML (FAB: M0, M1, M2, M4, M5), m/f = 20/24, aged 20–76 years (median — 49.5 years) were included in the study. 18 patients without infectious complications were classified as a group 1; 26 patients with infectious complication — as a group 2. Hemorrhages were observed in 15 patients (57.7 %) from group 2 and only in 2 patients (11 %) from group 1. The patients showed elevated levels of soluble fibrin monomer complexes and D-dimer levels, decreased protein C activity, inhibition of Hageman-dependent fibrinolysis, which indicates the hypercoagulation. Infection in AML patients accompanied by increased intravascular coagulation that confirmed by positive correlation of CRP with D-dimer levels and von Willebrand factor antigen (VWF:Ag) and by negative correlation with prothrombin tests results. Thus, infection and high leucocytes count in patients with newly diagnosed AML should be considered as significant risk factors for thrombohemorrhagic complications as well as thrombocytopenia.

Key words: acute myeloid leukemia, hypercoagulation, hemorrhage, thrombotic complications, infection

Геморрагии и тромбозы нередко сопутствуют первичным проявлениям острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) [1–3]. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови может наблюдаться уже в дебюте заболевания, доминировать в клинической картине, предопределять неблагоприятный исход болезни не только при остром промиелоцитарном лейкозе (FAB-M3), но и при других вариантах ОМЛ [4]. Нарушения свертывания крови при гемобластозах обусловлены самим неопластическим процессом; их механизмы широко дискутируются в литературе. По мнению одних авторов, геморрагический синдром (ГС) чаще всего бывает вызван развитием амегакариоцитарной тромбоцитопении вследствие подавления нормального кроветворения [5]. Другие исследователи причиной ГС считают способность бластных клеток продуци-

ровать тканевой тромбопластин и активированные факторы свертывания, а также раковые прокоагулянты, являющиеся прямыми активаторами ф.ф.П и X. Кроме того, лейкемические клетки, циркулирующие в периферической крови, продуцируют большое количество фибринолитических и антифибринолитических агентов, которые приводят к гиперкоагуляции, депрессии фибринолитической активности и появлению продуктов фибринолиза [3, 6]. Важную роль играет также продукция цитокинов и других метаболитов, повреждающих сосудистый эндотелий и усиливающих адгезию и агрегацию тромбоцитов [1, 3].

Развитие тромботических осложнений у пациентов с острыми лейкозами связывают в первую очередь с тем, что при гиперлейкоцитозе, развивающемся в острый период заболевания, происходит

агрегация лейкоцитов в микрососудистом русле. Это приводит к активации внутрисосудистого свертывания, усугубляющего лейкостаз, и развитию полиорганной недостаточности [3].

Тяжелая аплазия кроветворения, вызванная лейкозным процессом, является причиной развития бактериальных инфекций в первично-активной фазе заболевания [7, 8]. Эндотоксин и другие бактериальные агенты вызывают резкое увеличение продукции цитокинов и белков острой фазы, активацию нейроэндокринной системы и системы свертывания, протеолиз, липолиз и т. п. Воспаление и свертывание крови — это процессы, имеющие ряд общих звеньев и составляющие единую систему защитного ответа организма [9]. Первое связующее их звено обеспечивает эндотелий; монослой его клеток выполняет роль поверхности, на которой разворачиваются данные процессы [10–12]. При токсемии изменения в эндотелиоцитах приводят к коллагеновой активации агрегации тромбоцитов и коагуляции через активацию кининового каскада и ф.ХП [13, 14].

Поскольку инфекции и тромбгеморрагические осложнения, в том числе зависящие от самого лейкозного процесса, могут повысить летальность, актуальными остаются вопросы дальнейшего изучения патогенеза острых лейкозов и разработки методов ранней диагностики осложнений. Учитывая это, многие авторы рекомендуют исследовать гемостаз у всех больных уже в дебюте заболевания [5, 15–17].

Целью данной работы явилась оценка свертывающей системы крови у больных ОМЛ в период манифестации заболевания.

Пациенты и методы

Было обследовано 44 пациента с впервые выявленным ОМЛ до применения химиотерапии; мужчин — 20, женщин — 24. Возраст больных составил 20–76 лет (медиана 49,5 года). Варианты ОМЛ по FAB-классификации: M0 — 2, M1 — 4, M2 — 25, M4 — 9, M5 — 4 больных. Инфекционные осложне-

ния при госпитализации отсутствовали у 18 пациентов (1-я группа). У остальных 26 пациентов (2-я группа) были инфекционные осложнения разной степени тяжести. При поступлении больным проводили общепринятые в гематологии клинические и лабораторные методы исследования, в число которых входит определение в периферической крови количества лейкоцитов, бластных клеток и тромбоцитов. Степень тромбоцитопении определяли по В.А. Аграненко [18]. Тяжесть ГС оценивали по 4 типам в соответствии с классификацией Н. Дабберха [19] (табл. 1). У 1 (2,3 %) пациента при поступлении наряду с ГС I степени и наличием инфекционного процесса (лихорадка выше 38 °С без видимых очагов инфекции) был выявлен тромбоз вен левой голени. Количество лейкоцитов $0,9 \times 10^9/\text{л}$; это не позволяет ассоциировать данный тромботический эпизод с лейкостазом. По данным Н.С. Kwaan [3], разные авторы сообщают, что тромботические осложнения у больных ОМЛ составляют от 1,6 до 10,8 % случаев.

Исследовали показатели свертывающей и фибринолитической систем крови, уровни основных физиологических антикоагулянтов и маркеров тромбинемии. Содержание антигена фактора Виллебранда (ФВ:Ag) определяли с набором TECHNOZYM® vWF:Ag ELISA фирмы "Technoclone". С использованием тест-систем фирмы "Diagnostics Stago — Roche" оценивали следующие показатели: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), с реагентом РТТа, выраженное в виде индекса АПТВ [20], протромбиновый индекс (ПТИ) с Neoplastin Plus, концентрацию фибриногена с набором Fibrinogen Reagent, уровень D-димеров методом латексной агглютинации с набором D-Dimer Test. Результаты последнего теста получали в следующих интервалах: < 500, 501–1000, 1001–1500, 1501–2000, 2001–2500, 2501–3000, > 3000 нг/мл (норма ≤ 500 нг/мл). Чтобы данные можно было обрабатывать статистически, им присвоили баллы от 1 до 7. Активность плазминогена и протеина С (ПрС) исследовали

Таблица 1. Распределение тромбоцитопении и ГС у больных с впервые выявленным ОМЛ

	Степень тяжести		1-я группа (n = 18)		2-я группа (n = 26)	
Тромбоцитопения	нет	11 (61,2 %)	5 (20 %)	3,95 ± 0,48*	27,8 ± 3,4	38,1 ± 3,0*
	легкая	5 (27,8 %)	12 (48 %)	2,88 ± 0,68	27,0 ± 4,5	28,1 ± 5,8
	умеренная	1 (5,5 %)	4 (16 %)	2,88 ± 0,68	27,0 ± 4,5	28,1 ± 5,8
	глубокая	1 (5,5 %)	4 (16 %)	2,88 ± 0,68	27,0 ± 4,5	28,1 ± 5,8
ГС	нет	16 (89 %)	11 (42,3 %)	2,88 ± 0,68	27,0 ± 4,5	28,1 ± 5,8
	I	1 (5,5 %)	8 (30,8 %)	2,88 ± 0,68	27,0 ± 4,5	28,1 ± 5,8
	II	1 (5,5 %)	5 (19,3 %)	2,88 ± 0,68	27,0 ± 4,5	28,1 ± 5,8
	III	—	1 (3,8 %)	2,88 ± 0,68	27,0 ± 4,5	28,1 ± 5,8
	IV	—	1 (3,8 %)	3,01 ± 0,56	28,9 ± 4,8	30,5 ± 5,6

Таблица 2. Лабораторные показатели больных с впервые выявленным ОМЛ (медиана, размах)

Показатели	1-я группа (без инфекции) (n = 18)	2-я группа (инфекция) (n = 26)	Показатели здоровых лиц
ПТИ, %	90* (73–108)	84* (72–109)	102 (89–111), n = 50
Индекс АПТВ	1,09 (0,80–1,52)	1,02 (0,79–1,97)	1,01 (0,84–1,17), n = 35
Фибриноген, г/л	4,0* (0,3–8,0)	4,6* (1,6–7,5)	2,5 (1,7–4,2), n = 35
ФВ:Ag, %	150* (50–233)	141* (60–397)	85 (60–150), n = 65
ф.VIII, %	163* (111–262)	195* (111–254)	100 (59–152), n = 50
АТП, %	87 (68–186)	109 (46–248)	102 (60–140), n = 33
ПрС, %	75 (32–129)	63* (11–125)	91 (53–136), n = 22
РФМК в ортофенантролиновом тесте, мкг/мл	75* (30–280)	170* (75–282)	35 (30–65), n = 40
РФМК в этаноловом тесте, у. е.	1* (0–3)	3* (1–3)	0 (0–1), n = 35
Время ХПа-ЗЭЛ, мин	11,1 (5,0–57,3)	22,7* (5,7–62,0)	7,0 (5,5–14,4), n = 35
Плазминоген, %	100 (54–137)	99 (42–123)	99 (70–130), n = 35
D-димеры, баллы	3* (1–7)	5* (1–7)	1 (< 500 – у 100 % здоровых)
СРБ, мг/мл	5,5* (0,0–43,0)	81,0* (8,0–383,0)	0,0 (0,0–2,5), n = 50
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	120* (10–280)	60 (15–200)	150–400
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	9,5 (1,6–69,2)	38,6 (0,9–191,8)	4–10
Количество бластных клеток, $\times 10^9$ /л	1,7 (0,03–62,3)	11,8 (0,04–178,4)	В норме отсутствуют

Примечания: * – $p < 0,05$ относительно здоровых; XXX – $p < 0,05$ при сопоставлении результатов 1-й и 2-й групп.

амидолитическими методами с использованием наборов ХромоТех-Плазминоген фирмы «Технология-Стандарт» и РЕАХром-Протеин С НПО «РЕНАМ». Определяли также активность фактора VIII, Хагеман-зависимый эуглобулиновый лизис (ХПа-ЗЭЛ), активность антитромбина III (АТП) [21], растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в ортофенантролиновом и этаноловом тестах [22]. Этаноловый тест считается качественным (результат положительный или отрицательный), но в связи с различной интенсивностью образования хлопьев или сгустка при положительном результате мы применяли градацию, обозначающую в условных единицах (у. е.): 0 (отрицательный результат) – прозрачная или опалесцирующая плазма, 1 – наличие мелкой зернистости и хлопьев, 2 – наличие крупных хлопьев или рыхлого сгустка, 3 – наличие крупного плотного желеобразного сгустка. Помимо показателей гемостаза определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Hitachi 902 с тест-системой фирмы "Roche".

Результаты и обсуждение

Показатели гемостаза пациентов с впервые выявленным ОМЛ представлены в табл. 2. Чтобы оценить и разделить влияние непосредственно лейкозного процесса и присоединившихся инфекционных осложнений на свертывающую систему крови, сопоставили результаты коагулограмм больных 1-й и 2-й групп. Кроме того, провели корреляционный анализ взаимосвязи между показателями коагулограммы и уровнями СРБ, количеством лейкоцитов, бластных клеток и тромбоцитов, а также тяжестью ГС у пациентов без инфекционных осложнений (табл. 3) и у таковых на фоне инфекции (табл. 4).

Результаты определения ПТИ у больных обеих групп были достоверно ниже нормы ($p < 0,05$), однако большинство значений этих выборок не выходило за пределы нормальных колебаний (см. табл. 2). Между группами значения ПТИ не различались. Индексы АПТВ не отклонялись от нормы и не различались между группами. Оба показателя имели значимую корреляцию с количеством тромбоцитов: ПТИ – положительную, а АПТВ – отрицательную (см. табл. 3). Это свидетельствует о снижении общего коагуляционного потенциала

Таблица 3. Коэффициенты корреляции (r) между показателями коагулограммы и уровнями СРБ, количеством лейкоцитов, бластных клеток и тромбоцитов у больных с впервые выявленным ОМЛ без инфекционных осложнений

Лабораторный показатель	Количество тромбоцитов	Количество лейкоцитов	Количество бластных клеток	СРБ
ПТИ	0,521*	-0,672*	-0,573*	-0,569*
Инд. АПТВ	-0,545*	0,142	0,041	0,250
Фибриноген	0,298	0,029	0,139	0,163
ФВ:Ag	-0,043	0,210	0,315	0,300
ф.VIII	-0,141	0,280	-0,038	-0,050
АТIII	-0,076	0,006	-0,093	0,259
ПрС	-0,089	0,037	0,139	0,193
РФМК в ортофенантролиновом тесте	-0,024	0,193	0,025	0,165
РФМК в этаноловом тесте	-0,398	0,286	0,362	0,438
Время ХПа-ЗЭЛ	0,068	-0,436	-0,235	-0,065
Плазминоген	0,477	0,253	-0,094	-0,291
D-димеры	-0,353	0,276	0,396	0,210
Количество тромбоцитов	—	—	—	-0,600*
Количество лейкоцитов	-0,656*	—	—	0,663*
Количество бластных клеток	-0,418	0,785*	—	0,489

Примечания: * — коэффициенты корреляции значимы на уровне $p < 0,05$.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции (r) между показателями коагулограммы и уровнями СРБ, количеством лейкоцитов, бластных клеток и тромбоцитов, а также тяжестью ГС у больных с впервые выявленным ОМЛ при инфекции

Лабораторный показатель	Количество тромбоцитов	Количество лейкоцитов	Количество бластных клеток	СРБ	ГС
ПТИ	0,245	-0,290	-0,401	-0,433*	-0,350
Инд. АПТВ	0,094	0,018	0,291	-0,136	0,156
Фибриноген	0,540*	-0,627*	-0,678*	0,004	-0,421*
ФВ:Ag	0,216	-0,097	-0,035	0,394	-0,019
ф.VIII	0,134	-0,173	-0,158	0,127	-0,320
АТIII	0,015	-0,304	-0,339	0,098	-0,325
ПрС	-0,230	-0,013	0,006	-0,001	-0,009
РФМК в ортофенантролиновом тесте	0,251	-0,481*	-0,474*	0,298	-0,144
РФМК в этаноловом тесте	0,046	-0,124	0,038	0,043	-0,324
Время ХПа-ЗЭЛ	0,357	-0,364	-0,337	0,364	0,109
Плазминоген	0,355	-0,355	-0,367	-0,300	-0,439*
D-димеры	-0,124	0,276	0,350	0,545*	0,153
Количество тромбоцитов	—	—	—	-0,038	-0,597*
Количество лейкоцитов	-0,467*	—	—	-0,004	0,395*
Количество бластных клеток	-0,456*	0,909*	—	0,118	0,279

Примечания: * — коэффициенты корреляции значимы на уровне $p < 0,05$.

у больных 1-й группы, в значительной мере зависящее от числа тромбоцитов.

Концентрация фибриногена в среднем превышала норму у всех обследованных ($p < 0,05$) (см. табл. 2). Снижение ее менее 2,0 г/л вследствие потребления выявлено лишь у 1 больного в 1-й и также 1 — во 2-й группах. Следует отметить, что фибриноген, на котором сходятся пути свертывания крови (тромбоцитарный и коагуляционный), относится также и к белкам острой фазы. Повышение его уровня происходит в процессе воспалительного ответа организма на заболевание или инфекцию. Как и СРБ, фибриноген был значимо выше нормы, однако уровни его концентрации в 1-й и 2-й группах не различались. Корреляция между этим показателем и СРБ отсутствовала (см. табл. 3, 4). Следовательно, фибриноген не может быть использован как маркер инфекционных осложнений у больных с впервые выявленным ОМЛ.

Содержание ФВ:Ag — маркера повреждения сосудистого эндотелия — значительно превышало норму у пациентов обеих групп (см. табл. 2), что свидетельствует о мембраноагрессивном действии опухолевых прокоагулянтов бластных клеток на эндотелий и активации его протромбогенных свойств. Активность ф. VIII также была достоверно выше нормы, что характерно для состояния гиперкоагуляции.

Уровни АТIII и ПрС между группами статистически не различались, хотя активность ПрС у больных 2-й группы была значимо ниже нормы. Это подтверждает повышение его потребления при развитии инфекционного процесса, приводящего к активации внутрисосудистого свертывания [23, 24]. Под воздействием провоспалительных цитокинов может также происходить снижение синтеза АТIII, протеинов С и S в печени, которое особенно выражено при развитии сепсиса [25, 26]. У подавляющего большинства обследованных лиц было отмечено повышение уровней РФМК — маркеров тромбинемии. Выявлены также различия между их значениями у больных 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

Провоспалительные цитокины, тромбин и бактериальный эндотоксин подавляют сосудистую фибринолитическую активность за счет увеличения синтеза и секреции ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) эндотелиоцитами в ответ на предшествующее высвобождение этими же клетками активатора плазминогена тканевого типа (t-РА) [20, 24]. Таким образом, активация фибринолиза при тяжелом инфекционном процессе быстро сменяется ослаблением фибринолитической активности [27]. В наших исследованиях показатели фибринолитической системы проявляли себя по-разному. Удлинение времени ХПа-ЗЭЛ в группе больных с инфекционными осложнениями было значимо выше, чем у здоровых, а также у пациентов без инфекции ($p < 0,05$) (см. табл. 2). Вместе с тем 23 % результатов из 2-й группы находились в пределах нормы, что соответствует наблюдениям других исследователей, отмечавших волнообразное изменение фибринолитической активности [28, 29]. В то же время активность плазминогена — централь-

ного фермента фибринолитической системы — в среднем не отличалась от нормы у пациентов обеих групп, однако у 2 больных 1-й группы и у 6 — 2-й она была снижена; при этом во 2-й группе активность плазминогена коррелировала с тяжестью ГС (см. табл. 4).

D-димеры образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмينا и некоторых протеолитических ферментов. Концентрация их в крови пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина, что позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков. Уровни D-димеров у больных с впервые выявленным ОМЛ были выше нормы; это подтверждает выраженную активацию процессов внутрисосудистого свертывания и фибринолиза. У 27,8 % больных 1-й группы D-димеры находились в пределах нормы (< 500 нг/мл), а максимальный их уровень (> 3000 нг/мл) выявлялся лишь у 11 % лиц. Среди пациентов 2-й группы они не отклонялись от нормы лишь у 11,4 %, а максимальные их величины обнаружены у 30,8 %. Несмотря на это значимых различий между результатами в исследуемых группах не выявлено (см. табл. 2). Корреляция между содержанием D-димеров и СРБ ($r_s = 0,545$) доказывает взаимосвязь между интенсивностью внутрисосудистого тромбообразования и тяжестью инфекционно-воспалительного процесса (см. табл. 4).

Количество лейкоцитов и бластных клеток у пациентов с инфекцией было значительно выше, чем без инфекции, что объясняется следующим: чем выше лейкоцитоз, тем сильнее подавлен нормальный миелопоэз, соответственно и иммунитет; это обуславливает более легкую подверженность больных инфекциям. Количество тромбоцитов во 2-й группе было значимо ниже, чем в 1-й, что также подтверждает угнетение нормального кроветворения. При этом в обеих группах выявлена обратная зависимость между числом тромбоцитов и лейкоцитов, а также тромбоцитов и бластных клеток (см. табл. 3, 4); это в свою очередь свидетельствует о снижении количества кровяных пластинок по причине их недостаточного образования, а не потребления вследствие инфекционной активации гемостаза.

Таблица 5. Соответствие тяжести ГС количеству тромбоцитов у больных с впервые выявленным ОМЛ

	Степень тяжести ГС	Число больных	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$
1-я группа (n = 18)	нет	16 (89 %)	10–280
	I	1 (5,5 %)	60
	II	1 (5,5 %)	45
2-я группа (n = 26)	нет	11 (42,3 %)	54–200
	I	8 (30,8 %)	15–120
	II	5 (19,3 %)	15–60
	III	1 (3,8 %)	60
	IV	1 (3,8 %)	19

Между количеством тромбоцитов и тяжестью ГС установлена заметная обратная зависимость: $r_s = -0,597$ (см. табл. 4). Это соответствует общеизвестному положению, что тромбоцитопения является фактором, predisposing к развитию геморрагических осложнений. Вместе с тем в 1-й группе тромбоцитопения была у 38,8 % больных, а ГС — лишь у 11 %; а во 2-й — у 80 % и 57,7 % соответственно (см. табл. 1). Данные, представленные в табл. 5, показывают, что полного соответствия между тяжестью ГС и степенью тромбоцитопении у больных ОМЛ в период манифестации заболевания не наблюдалось.

Заключение

Обобщая изложенное, следует отметить, что инфекционные и тромбогеморрагические осложнения возникают не только в процессе терапии ОМЛ; они присутствуют и в дебюте заболевания. Тромбоцитопения, вызванная подавлением нормального кроветворения вследствие пролиферации лейкемических клеток, яв-

ляется основной, но не единственной причиной развития геморрагий у больных ОМЛ в дебюте заболевания. Еще до начала химиотерапии на фоне инфекционных осложнений выявляется состояние гиперкоагуляции, о чем свидетельствует повышение содержания маркеров тромбоинемии — РФМК, снижение активности ПрС, а также угнетение Хагеман-зависимого фибринолиза.

Положительная корреляция СРБ с D-димерами, а также с прямым маркером эндотелиального повреждения — ФВ:Аг и отрицательная — с ПТИ подтверждает, что при развитии инфекции у больных ОМЛ в период манифестации заболевания нарастает интенсивность внутрисосудистого свертывания, что может приводить не только к геморрагическим, но и тромботическим осложнениям. Таким образом, проведенные нами исследования доказывают, что к значимым факторам риска развития тромбогеморрагических осложнений у больных с впервые выявленным ОМЛ наряду с тромбоцитопенией следует отнести наличие инфекции и высокий уровень лейкоцитов.

Л и т е р а т у р а

1. Barbui T., Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin Thromb Haemostas* 2001;27(6): 593–604.
2. Falanga A., Rickles F.R. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:165–71.
3. Kwaan H.C. Double hazard of thrombophilia and bleeding in leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:151–7.
4. Баркаган З.С. ДВС-синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура при онкогематологических заболеваниях. *Вестн гематол* 2005;1(3):14–7.
5. Dixit A., Chatterjee T., Mishra P. et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(3):292–8.
6. Nadir Y., Katz T., Sarig G. et al. Hemostatic balance on the surface of leukemic cells: the role of tissue factor and urokinase plasminogen activator receptor. *Haematologica* 2005;90:1549–56.
7. Абдулкадыров К.М., Чуданова Т.В. Диагностика и лечение бактериальных и микотических инфекций у больных гемобластомами. *Вестн гематол* 2005;1(3):5–13.
8. Галстян Г.М., Будянский В.М., Городецкий В.М. Течение и прогноз септического шока у больных гемобластомами и апластической анемией в состоянии агранулоцитоза. *Анестезиол и реаниматол* 1996;1:18–23.
9. Levi M., ten Cate H., van der Poll T. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002;30(Suppl 5):220–4.
10. Levi M., Keller T.T., van Gorp E., ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 2003;60(1):26–39.
11. Keller T.T., Mairuhu A.T., de Kruif M.D. et al. Infections and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2003;60(1):40–8.
12. Strukova S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis. *Front Biosci* 2006;11:59–80.
13. Галстян Г.М. Городецкий В.М., Шулуток Е.М. и др. Полиорганная патология при септическом шоке у больных с гемобластомами. *Анестезиол и реаниматол* 2000;2:36–40.
14. Момот А.П., Мамаев А.Н. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома. *Клинич онкогематология* 2008;1(1):63–71.
15. Черепанова В.В. Диагностика и коррекция осложнений современной программной химиотерапии острых лейкозов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
16. Перевалова Н.Н. Нарушения коагуляционного гемостаза у больных острым миелобластным лейкозом в процессе полихимиотерапии и при инфекционно-септических осложнениях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.
17. Мустафина Г.Н. Состояние эндотелия и гемостаз у больных острым миелобластным лейкозом при проведении химиотерапии и инфекционных осложнениях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009.
18. Аграненко В.А. Клиника тромбоцитопенических геморрагий. В кн. А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко. *Клиническая трансфузиология. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА*, 1998. С. 127–129.
19. Дабберха Н. Обеспечение компонентами крови больных острыми лейкозами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992.
20. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб., 1999. 117 с.
21. Ройтман Е.В., Смолянский А.Я. Методы исследования системы гемостаза. В кн. *Клиническая лабораторная аналитика. Т. III. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории*. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабпресс, 2000. С. 156–345.
22. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
23. Van der Poll T., de Jonge E., Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001;27(6):639–51.
24. Shcoute M., Wiersinga W.J., Levi M., van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 2008;83:536–45.
25. Yamamoto K., Shimokawa T., Kojima T. et al. Regulation of murine protein C gene expression in vivo: effects of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 and transforming growth factor- β . *Thromb Haemost* 1999;82:1297–301.
26. Соменова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Зубрихина Г.Н. Состояние системы гемостаза у больных со злокачественными новообразованиями. *Клинич онкогематол* 2008;1(3):266–72.
27. Кречетова А.В., Галстян Г.М., Васильев С.А. Система свертывания крови при сепсисе. *Гематол и трансфузиол* 2010;5:20–34.
28. Levi M., Cate H., van der Poll T., van Deventer S.J.H. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993;270:975–9.
29. Mavrommatis A.C., Theodoridis T., Economou M. et al. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:1853–9.

Нутритивный статус детей с онкологическими заболеваниями в состоянии ремиссии по данным биоимпедансного исследования

М.В. Коновалова¹, А.В. Анисимова², А.Ю. Вашура¹, Е.З. Година²,
Д.В. Николаев³, С.Г. Руднев⁴, О.А. Старунова⁵, И.А. Хомякова², Г.Я. Цейтлин¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва; ²Научно-исследовательский институт и Музей антропологии им. Д.Н. Анучина Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва; ³АО НТЦ «Медасс», Москва; ⁴Институт вычислительной математики РАН, Москва; ⁵факультет вычислительной математики и кибернетики МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Контакты: Григорий Янкевич Цейтлин GrigoryTs@yandex.ru

Сравнение выборки детей, излеченных от онкологических заболеваний и находящихся на диспансерном учете (основная группа, $n = 552$), с группой здоровых детей ($n = 1500$) выявило значимые различия длины тела, показателей компонентного состава тела и величины фазового угла импеданса. Наибольшие изменения по сравнению с контролем испытывали стандартизованные значения фазового угла, отражающего процентное содержание активной клеточной массы в безжировой массе тела. Выраженные нарушения нутритивного статуса, определяемые по частоте встречаемости ожирения и низких значений фазового угла, наблюдались у 52,7 % детей основной группы, а в подгруппе детей с опухолями центральной нервной системы такие нарушения были выявлены в 76,8 % случаев. Ввиду наличия связи нарушений питания с пониженной толерантностью к химиотерапии, повышенной восприимчивостью к инфекциям и увеличенной частотой неблагоприятных исходов биоимпедансный анализ целесообразно использовать для мониторинга нутритивного статуса детей с онкологическими заболеваниями с целью своевременной коррекции нарушений и профилактики отложенных рисков.

Ключевые слова: дети, детская онкология, онкологические заболевания, нарушения нутритивного статуса, компонентный состав тела, биоимпедансный анализ

Malnutrition in remission of childhood cancers as assessed by bioelectric impedance analysis

M.V. Konovalova¹, A.V. Anisimova², A.Yu. Vashura¹, E.Z. Godina²,
D.V. Nikolaev³, S.G. Rudnev⁴, O.A. Starunova⁵, I.A. Khomyakova², G.Ya. Tseytlin¹

¹Dmitriy Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²Lomonosov Moscow State University, Research Institute and Museum of Anthropology;

³SRC Medass, Moscow; ⁴Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences, Moscow;

⁵Lomonosov Moscow State University, Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics

The results of our cross-sectional bioimpedance study of children aged 7–17 years cured of cancer during follow-up (patients' group, $n = 552$, remission time range 0–15 years) and of age-matched healthy controls ($n = 1,500$) show significant intergroup differences in body height and body composition parameters. The most pronounced alterations in the patients' group were observed in standardized values of phase angle reflecting a sharp decrease in the percentage of metabolically active body cell mass in fat-free mass. Malnutrition, judged from the prevalence of obesity and low phase angle, was observed in 52.7 % of our patients reaching a maximum of 76.8 % in a subgroup of children with CNS tumors. In view of known association that exists between malnutrition and reduced tolerance to chemotherapy, increased susceptibility to infections and adverse outcomes rate, we recommend using bioimpedance analysis in remission of childhood cancers in order to monitoring and timely correction of nutritional state as well as for prevention of delayed cardiovascular risks.

Key words: children, pediatric oncology, oncological diseases, nutritional status, body composition, bioimpedance analysis

Введение

Актуальной задачей детской онкологии является поиск простых и надежных маркеров нарушений нутритивного статуса, качества проводимой терапии и эффективности последующей реабилитации [1]. Для решения указанной задачи в клинической медицине применяются методы анализа компонентного состава тела [2–7]. Одним из таких методов является биоимпедансный анализ, основанный на измерении импеданса тела с использованием специального оборудо-

вания и программного обеспечения [8]. По величине импеданса, характеризующего полное электрическое сопротивление тела переменному току низкой интенсивности, оцениваются объемы общей, внеклеточной жидкости и другие параметры компонентного состава тела, имеющие физиологическое и патофизиологическое значение (см. ниже). Преимущество биоимпедансного анализа перед другими методами оценки состава тела заключается в неинвазивности, оперативности и возможности использования в режиме мониторинга.

Проведенное нами ранее биоимпедансное обследование группы детей, излеченных от острого лимфобластного лейкоза, выявило повышенный уровень отложенного сердечно-сосудистого риска и показало перспективность использования величины фазового угла импеданса для мониторинга состояния таких детей в процессе лечения и диспансерного наблюдения [9, 10]. Целью работы является сравнительное изучение нутритивного статуса детей с различными формами онкологических заболеваний в состоянии ремиссии, выявление и ранжирование значимых индикаторов состояния пациентов.

Материалы и методы

В течение 2008–2011 гг. сотрудниками отделения реабилитации ФГБУ ФНКЦ ДГОИ Минздрава России (зав. отделением — д.м.н. Г.Я. Цейтлин) проведено однократное биоимпедансное обследование 552 детей с онкологическими заболеваниями в состоянии ремиссии (основная группа). Данную выборку составили 313 мальчиков и 239 девочек в возрасте от 7 до 17 лет. У всех пациентов была первая ремиссия, никто из них на момент обследования не получал терапию стероидными гормонами, срок ремиссии варьировал от 0 до 15 лет (медиана 4 года). Дети были разделены на 5 подгрупп в соответствии с формой заболевания. Из них 64 пациента излечены от солидных опухолей (за исключением опухолей центральной нервной системы (ЦНС)) — подгруппа А, 86 от лимфом или лимфоганглиосарком — подгруппа В, 320 от острого лимфобластного лейкоза — подгруппа С, 26 от нелимфобластных лейкозов — подгруппа D, 56 от опухолей ЦНС — подгруппа Е. Подгруппа Е была выделена в связи с тем, что лечение опухолей ЦНС, как правило, сопровождается выраженными изменениями нейроэндокринного статуса, влияющими на компонентный состав тела (жировой обмен, процессы роста).

Деление на подгруппы по нозологическому принципу продиктовано тем, что пациентов со сходными формами опухолей лечат с применением сходных лечебных программ и, соответственно, после окончания терапии их состояние характеризуется сходными отдаленными последствиями перенесенного заболевания и проведенного лечения. Таким образом обеспечивается возможность сравнительного анализа и интерпретации результатов обследования детей из различных подгрупп.

В качестве контрольной группы рассматривалась выборка из 1500 практически здоровых детей (837 мальчиков и 663 девочки) — учащихся школ Москвы и Архангельска в возрасте от 7 до 17 лет. Данные были получены сотрудниками лаборатории ауksологии НИИ и Музея антропологии МГУ им. М.В. Ломоносова (зав. лабораторией — д.б.н., проф. Е.З. Година).

Возраст пациента определяли как ближайшее целое количество лет (так, например, при текущем возрасте 8 лет, 5 месяцев и 10 дней пациента относили к группе 8-летних, а при возрасте 8 лет, 6 месяцев и 2 дня — к группе 9-летних детей). Массу тела (МТ) измеряли на медицинских весах с точностью до 100 г. Длину тела (ДТ) пациентов из основной группы измеряли ростометром с точностью до 0,5 см, а детей из контрольной группы — штанговым антропометром GPM с ценой деления 1 мм. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли как отношение МТ (кг) к квадрату длины тела (м²).

Биоимпедансное исследование выполняли с использованием анализатора ABC-01 «Медасс» (г. Москва) с программой ABC01-0362 по общепринятой схеме [11]. По формулам, реализованным в программном обеспечении анализатора ABC-01 «Медасс», фазовый угол рассчитывался как арктангенс величины $(X_c/R) \times 180^\circ/\pi$, где X_c и R — реактивная и активная составляющие импеданса тела; безжировая масса (БМТ) оценивалась по формуле Хауткупер: $БМТ = 0,61 \times (ДТ^2/R) + 0,25 \times МТ + 1,31$, где ДТ — длина тела, выраженная в сантиметрах [12]; жировая масса тела (ЖМТ) вычислялась как разность между МТ и БМТ. По аналогии с БМТ получали биоимпедансные оценки скелетно-мышечной (СММ) и активной клеточной массы (АКМ), общей (ОВО) и внеклеточной жидкости (ВКЖ). Кроме того, определяли относительные значения указанных величин: процентное содержание жира (% ЖМТ) и СММ в МТ (% СММ), АКМ в БМТ (% АКМ), а также индексы ЖМТ (iЖМТ) и БМТ (iБМТ) как отношение ЖМТ и, соответственно, БМТ (кг) к квадрату ДТ, выраженной в метрах.

Ввиду различий возрастной структуры выборок рассчитывали стандартизованные значения признаков (Z-значения) по формулам $z = [(y/\mu)^v - 1]/(\sigma v)$ при $v \neq 0$ и $z = \log(y/\mu)/\sigma$ при $v = 0$, где y — исходное значение показателя, μ , σ и v — среднее, дисперсия и асимметрия, соответственно, в выборке здоровых лиц соответствующего пола и возраста. Сущность указанного преобразования заключается в том, что, как правило, получаемые распределения величины z для каждого возраста и пола близки к стандартному нормальному, и, таким образом, возможные различия дисперсий исходных распределений для разных возрастов нивелируются. Расчеты проводили с использованием программы BIAStatistica [13] на основе модели GAMLSS [14, 15]. Результаты представляли в виде графиков на фоне сглаженных перцентильных кривых нормальной возрастной изменчивости признаков. Методология построения таких кривых описана в работах [15, 16].

С использованием пакета статистических программ Minitab 14 определяли значимость различий между группами на основе непараметрического критерия Манна–Уитни. Для сравнительной характе-

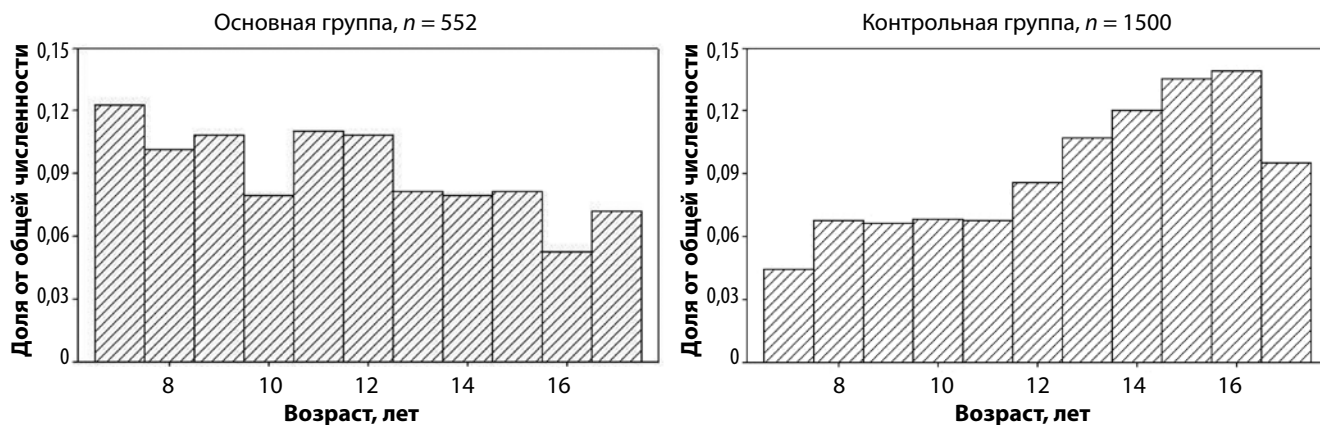


Рис. 1. Гистограммы распределения численностей детей по возрасту в основной и контрольной группах

ристики процессов роста и развития у детей основной и контрольной групп применяли факторный анализ и использовали следующую схему возрастной периодизации [17]: первое детство (возраст 4–7 лет), второе детство (мальчики 8–12 лет и девочки 8–11 лет), подростковый возраст (мальчики 13–16 лет и девочки 12–15 лет), юношеский возраст (17–21 и 16–20 лет соответственно).

Рассчитывали показатели диагностической эффективности ИМТ для установления ожирения в группе больных детей по сравнению с результатами биоимпедансной диагностики по величине % ЖМТ: чувствительность (отношение количества истинно-положительных результатов к сумме истинно-положительных и ложноотрицательных результатов) и специфичность (отношение количества истинно-отрицательных результатов к сумме количеств истинно-отрицательных и ложноположительных результатов) [18].

Результаты

На рис. 1 представлены гистограммы распределения численностей детей по возрастам в основной и контрольной группах, различия между выборками были статистически значимы ($p < 0,01$). В контрольной группе, в отличие от основной, наблюдались значимые различия в возрасте между мальчиками и девочками ($p = 0,03$, данные не показаны).

Общая характеристика основной группы представлена в табл. 1. Антропометрические данные

представлены в виде стандартизованных значений (Z-значений) – среднее и стандартное отклонение в скобках. На фоне несущественных изменений стандартизованных значений МТ и ИМТ у детей основной группы по сравнению с группой контроля наблюдается задержка роста (значимо снижено среднее стандартизованное значение ДТ). Данный эффект также наблюдается у детей с опухолями ЦНС (подгруппа Е). У детей с лимфомами и гистиоцитозом (подгруппа В) отмечено существенное снижение и роста, и МТ по сравнению с детьми контрольной группы. У детей с нелимфобластным лейкозом (подгруппа D) были значимо увеличены стандартизованные значения МТ по сравнению с контролем, а также с подгруппами А, В и Е. Показатели ИМТ в подгруппах основной группы не отличались от таковых в контроле, при этом в подгруппе D были значимо выше, чем в подгруппах А и В.

В табл. 2 сопоставлены стандартизованные значения биоэлектрических параметров и показателей состава тела в подгруппах детей основной группы. В отличие от антропометрических показателей, все приведенные в табл. 2 характеристики основной группы значимо отличаются от группы контроля (см. столбцы 2 в табл. 1 и 2).

Из табл. 2 следует, что наибольшие изменения в основной группе наблюдаются в значениях фазового угла и % АКМ: снижение в среднем на 1,3 и 1,4 ст. отклонения по сравнению с контролем. На рис. 2

Таблица 1. Общая характеристика основной группы

Показатель	Основная группа (n = 552)	Подгруппа основной группы				
		A (n = 64)	B (n = 86)	C (n = 320)	D (n = 26)	E (n = 56)
Возраст, лет	11,4 (3,1)*	11,1 (3,2)*bde	12,6 (3,3) ^{ac}	11,0 (3,0)*bde	12,5 (3,3) ^{ac}	12,3 (2,8) ^{ac}
Ремиссия, лет	4,3 (2,5)	4,6 (2,7) ^{bc}	3,6 (2,4) ^{ac}	4,6 (2,4) ^{bc}	3,9 (2,0)	3,8 (2,7) ^{ac}
ДТ, Z-значение	-0,2 (1,2)*	-0,1 (1,0)	-0,3 (1,2)*	-0,1 (1,1)	-0,2 (1,2)	-0,7 (1,4)*
МТ, Z-значение	-0,1 (1,2)	-0,2 (1,1) ^d	-0,3 (1,3)* ^{cd}	0,1 (1,2) ^b	0,3 (1,2)* ^{abc}	-0,5 (1,4) ^d
ИМТ, Z-значение	0,0 (1,2)	-0,2 (1,2) ^d	-0,2 (1,3) ^d	0,1 (1,1)	0,4 (1,3) ^{ab}	-0,1 (1,2)

* – значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$);

a-e – значимые различия по сравнению с подгруппами А–Е соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 2. Стандартизованные значения биоэлектрических параметров и показателей состава тела у детей основной группы

Показатель	Основная группа (n = 552)	Подгруппа основной группы				
		A (n = 64)	B (n = 86)	C (n = 320)	D (n = 26)	E (n = 56)
R, Z-значение	0,6 (1,2)*	0,5 (1,2) ^c	0,7 (1,1) ^{ce}	0,4 (1,2) ^{bc}	0,5 (1,1) ^c	1,3 (1,3)**abcd
X _c , Z-значение	-0,5 (1,2)*	-0,4 (1,0) ^c	-0,4 (1,2) ^c	-0,7 (1,1) ^{abc}	-0,4 (1,2)	-0,2 (1,1)** ^c
Фазовый угол, Z-значение	-1,3 (1,3)*	-1,1 (1,3) ^{ce}	-1,2 (1,2)	-1,3 (1,2) ^a	-1,1 (1,3)	-1,8 (1,2)** ^a
ЖМТ, Z-значение	0,3 (1,1)*	0,0 (1,2)** ^{cde}	0,2 (1,1) ^d	0,4 (1,0) ^a	0,8 (1,0)** ^{ab}	0,4 (1,0) ^a
% ЖМТ, Z-значение	0,5 (1,1)*	0,1 (1,2)** ^{de}	0,4 (1,1) ^{de}	0,5 (1,0) ^c	1,0 (1,0) ^{ab}	0,9 (1,0)** ^{abc}
iЖМТ, Z-значение	0,4 (1,0)*	0,0 (1,2)** ^{cde}	0,2 (1,1) ^{de}	0,4 (1,0) ^a	0,8 (1,1) ^{ab}	0,6 (1,0) ^{ab}
БМТ, Z-значение	-0,3 (1,3)*	-0,3 (1,0) ^a	-0,5 (1,2) ^{ce}	-0,2 (1,2) ^{bc}	-0,1 (1,2) ^c	-1,1 (1,6)**abcd
iБМТ, Z-значение	-0,4 (1,2)*	-0,4 (1,2)	-0,6 (1,1) ^c	-0,2 (1,2) ^{bc}	-0,1 (1,4) ^c	-0,9 (1,3)** ^{acd}
СММ, Z-значение	-0,4 (1,2)*	-0,3 (0,9) ^c	-0,6 (1,1) ^{ce}	-0,3 (1,2) ^{bc}	-0,4 (1,1) ^c	-1,2 (1,6)**abcd
% СММ, Z-значение	-0,2 (1,1)*	0,0 (1,1) ^c	-0,2 (1,1) ^c	-0,2 (1,0) ^c	-0,6 (1,4)	-0,7 (1,3)** ^{abc}
АКМ, Z-значение	-0,7 (1,3)*	-0,6 (1,2) ^c	-0,9 (1,2) ^{ce}	-0,6 (1,3) ^{bc}	-0,5 (1,1) ^c	-1,5 (1,6)**abcd
% АКМ, Z-значение	-1,4 (1,3)*	-1,1 (1,4)** ^{cde}	-1,2 (1,3) ^c	-1,4 (1,3) ^{a^c}	-1,2 (1,4) ^{ac}	-1,8 (1,3)**abcd
ОВО, Z-значение	-0,3 (1,3)*	-0,3 (1,0) ^c	-0,5 (1,2) ^{ce}	-0,2 (1,1) ^{bc}	-0,1 (1,2) ^c	-1,1 (1,6)**abcd
ВКЖ, Z-значение	-0,7 (0,7)*	-0,7 (0,6) ^c	-0,9 (0,7)** ^d	-0,7 (0,7) ^c	-0,7 (0,5) ^b	-1,1 (0,8)** ^{ac}

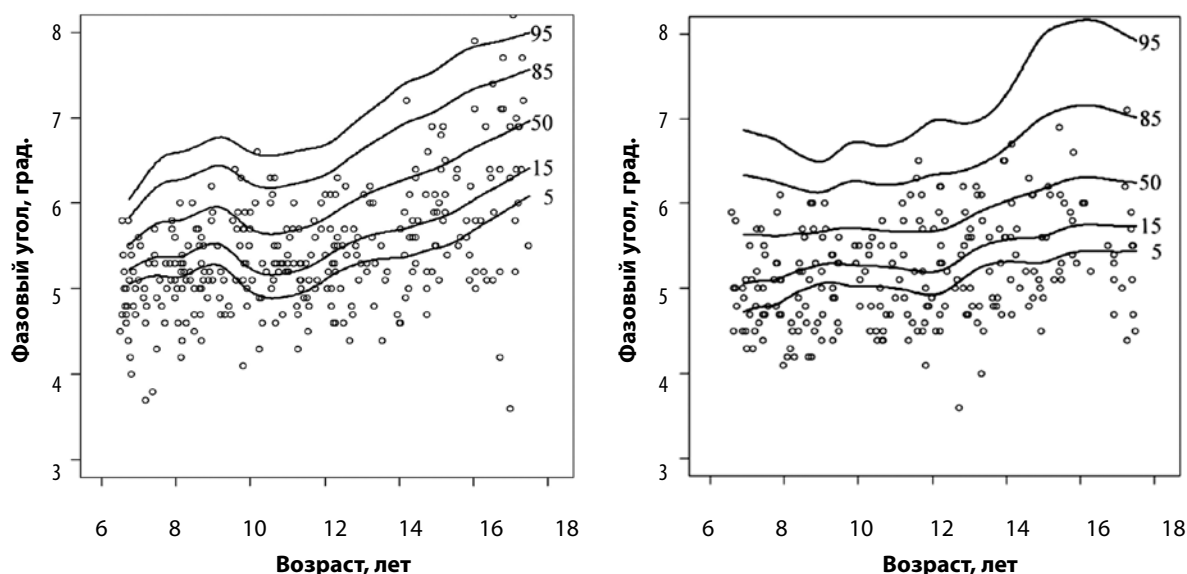
* — значимые различия по сравнению с контрольной группой (оценка выполнена только для основной группы, $p < 0,05$);** — значимые различия по сравнению с основной группой ($p < 0,05$); a-e — значимые различия по сравнению с подгруппами A–E соответственно ($p < 0,05$).

Рис. 2. Диаграммы рассеяния значений фазового угла для детей основной группы на фоне перцентильных кривых нормальной возрастной изменчивости признака. Слева — мальчики (n = 313), справа — девочки (n = 239)

показаны диаграммы рассеяния значений фазового угла у мальчиков и девочек основной группы на фоне перцентильных кривых нормальной возрастной изменчивости признака. Сплошные линии соответствуют 5, 15, 50, 85 и 95-му перцентильям распределений значений параметра в контрольной группе. Кривые 50-го перцентеля характеризуют зависимость от возраста медианы фазового угла, а 5-го

перцентеля — границу низких значений параметра, интерпретируемых как нарушение нутритивного статуса (см. далее). Из рис. 2 следует, что значительная часть детей основной группы характеризуется низкими значениями фазового угла (см. также табл. 3).

Изменения в подгруппах A–E носят односторонний характер, различаясь только по амплитуде (табл. 2). Наибольшие отклонения от нормы на-

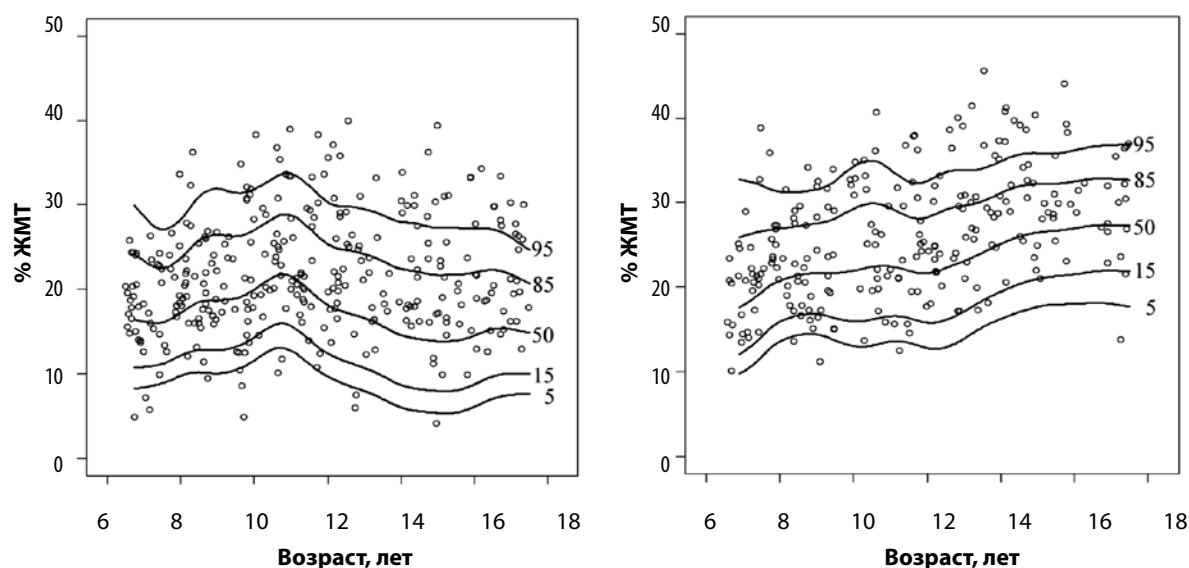


Рис. 3. Диаграммы рассеяния значений % ЖМТ в основной группе на фоне перцентильных кривых нормальной возрастной изменчивости признака. Слева – мальчики ($n = 313$), справа – девочки ($n = 239$)

блюдаются в подгруппе Е у детей с опухолями ЦНС, а наименьшие – у детей с солидными опухолями (подгруппа А).

Нормальное содержание жировой ткани в организме служит необходимым условием поддержания здоровья, а увеличение по сравнению с нормой является фактором риска развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистых и других заболеваний [19, 20]. Ожирение определяется Всемирной организацией здравоохранения как высокое процентное содержание жира в теле, однако в эпидемиологических исследованиях для косвенной оценки распространенности данного заболевания обычно используются простые антропометрические индексы (такие как ИМТ), не всегда адекватно отражающие степень развития жировой ткани на индивидуальном уровне. На рис. 3 показаны диаграммы рассеяния значений % ЖМТ в основной группе на фоне перцентильных кривых нормальной возрастной изменчивости. В целях согласованности для диагностики повышенного содержания жировой ткани и ожирения по % ЖМТ

по аналогии с работой [21] будем использовать те же пороговые значения, что и для ИМТ [22]: 85-й и 95-й перцентили распределений значений показателей для индивидов соответствующего пола и возраста в группе контроля. На рис. 3 видно, что в основной группе частота встречаемости таких нарушений по сравнению с группой контроля заметно увеличена (см. также табл. 3).

В табл. 3 биоимпедансные оценки распространенности повышенного содержания жировой ткани и ожирения по % ЖМТ в основной и контрольной группах сопоставлены с антропометрическими оценками по ИМТ. Стандартизованные значения признаков (Z -значения), равные $-1,65$; $1,04$ и $1,65$, соответствуют 5, 85 и 95-му перцентилем распределений для здоровых индивидов соответствующего пола и возраста. Из табл. 3 следует, что общее число детей с повышенным содержанием жировой ткани и ожирением встречалось в основной группе по критерию ВОЗ (т. е. по % ЖМТ) вдвое чаще, чем в группе здоровых детей (31,9 % и 16,3 % случаев соответственно). При этом

Таблица 3. Распространенность нарушений нутритивного статуса по различным признакам в основной и контрольной группах, %

Показатель	Контрольная группа ($n = 1500$)	Основная группа ($n = 552$)	Подгруппа основной группы				
			А ($n = 64$)	В ($n = 86$)	С ($n = 320$)	Д ($n = 26$)	Е ($n = 56$)
Повышенное содержание жировой ткани ($1,04 < Z_{\% \text{ ЖМТ}} < 1,65$)	11,3	16,5	12,5	12,8	16,9	23,1	21,4
Избыточный вес по ИМТ ($1,04 < Z_{\text{ИМТ}} < 1,65$)	9,8	10,6	7,8	5,8	12,8	7,7	10,7
Ожирение по % ЖМТ ($Z_{\% \text{ ЖМТ}} > 1,65$)	5	15,4	10,9	12,8	13,8	26,9	28,6
Ожирение по ИМТ ($Z_{\text{ИМТ}} > 1,65$)	5,4	7,8	6,3	7,0	7,2	23,1	7,1
Скрытое ожирение ($Z_{\text{ИМТ}} < 1,04$ в сочетании с $Z_{\% \text{ ЖМТ}} > 1,65$)	0,3	4,2	1,6	3,5	3,1	3,8	14,3
Низкий фазовый угол ($Z_{\text{фаз. угол}} < -1,65$)	5,1	43,5	34,4	36,0	44,4	38,5	62,5

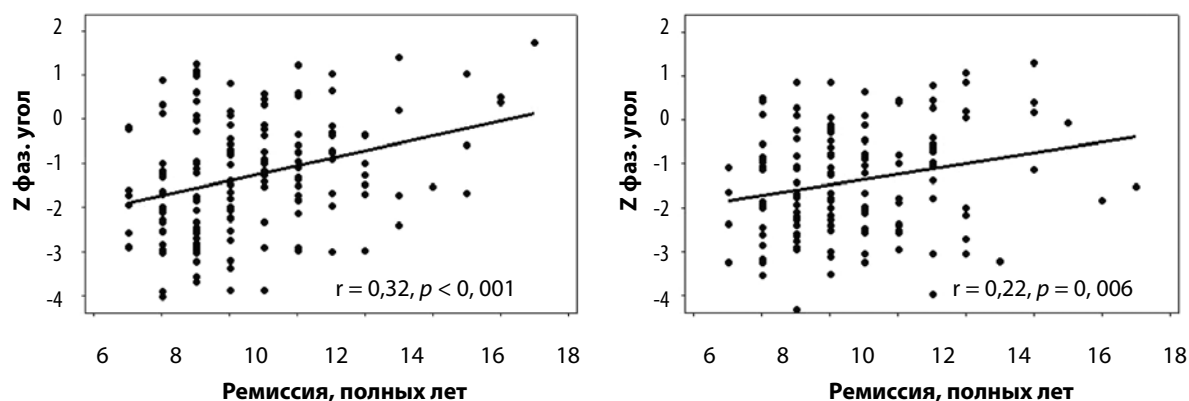


Рис. 4. Зависимость стандартизованных значений фазового угла от срока ремиссии у детей в подгруппе С. Слева — мальчики ($n = 179$), справа — девочки ($n = 141$)

распространенность ожирения в подгруппе Е превышала соответствующий показатель для группы сравнения в 5,7 раз. Оценка распространенности избыточной МТ и ожирения по ИМТ в основной группе отличалась в 1,7 раза от соответствующей оценки по % ЖМТ и примерно соответствовала таковой в контрольной группе (18,4 % и 15,2 % случаев; табл. 3). Это связано с тем, что увеличение жировой МТ у детей, перенесших лечение злокачественных опухолей, как правило, сопровождалось одновременным снижением БМТ (табл. 2), в результате МТ у этих детей существенно не менялась, поэтому значения ИМТ при повышенных и даже высоких значениях % ЖМТ часто оставались в пределах половозрастной нормы. Несмотря на значимую корреляцию величин % ЖМТ и ИМТ в основной группе ($r = 0,73$; $p < 0,05$), данные в табл. 3 указывают на неэффективность использования ИМТ в качестве индикатора избыточного содержания жировой ткани и ожирения.

Наличие ожирения при нормальных значениях ИМТ принято называть скрытым ожирением или ожирением нормального веса; у взрослых людей данное состояние ассоциируется с повышенным риском развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Из табл. 3 следует, что у детей основной группы скрытое ожирение встречалось на порядок чаще по сравнению с группой контроля (4,2 % и 0,3 % соответственно), а в подгруппе Е (опухоли ЦНС) — на 2 порядка чаще (14,3 % против 0,3 %).

Величина фазового угла коррелирует с содержанием в организме метаболически активных тканей [24], поэтому пониженные и низкие значения фазового угла принято интерпретировать как нарушение нутритивного статуса [25, 26]. В табл. 3 приведены процентные доли пациентов в обследованных группах с низкими стандартизованными значениями фазового угла (см. также рис. 2). В исследованиях онкологических больных старшего возраста было показано, что такие значения фазового угла ассоциированы с неблагоприятным прогнозом развития заболевания [25, 27]. Из табл. 3 следует, что низкие значения фазового угла наблюдаются у 43,5 % детей основной группы, а у детей в подгруппе Е — почти в 2/3 случаев (62,5 %). В целом выраженные наруше-

ния нутритивного статуса, проявляемые в виде наличия ожирения или низких значений фазового угла, встречались у 291 из 552 пациентов основной группы (52,7 % случаев) с пределами изменений от 42,2 % (подгруппа А) до 76,8 % (подгруппа Е). Одновременное сочетание низких значений фазового угла и ожирения встречалось у 23 из 552 пациентов: 10 детей в подгруппе С, 8 детей в подгруппе Е, 3 в подгруппе В и по 1 случаю в подгруппах А и D.

В подгруппе С у детей, излеченных от острого лимфобластного лейкоза, с увеличением срока ремиссии наблюдается значимый рост стандартизованных значений фазового угла (рис. 4). С учетом того, что данное исследование является одномоментным, неясно, является ли это свидетельством эффективности применяемых стратегий реабилитации в данной подгруппе или повышенной смертности пациентов при низких значениях фазового угла. Для ответа на этот вопрос необходимы продольные выборочные исследования с анализом выживаемости.

Факторная структура рассматриваемых признаков для основной и контрольной групп представлена в табл. 4а, б. Показаны по 2 ведущих фактора, в совокупности описывающих основную долю изменчивости признаков (от 76 до 90 %): наиболее часто встречаются фактор развития жировой ткани (с нагрузкой на ИМТ, ЖМТ и % ЖМТ) и фактор скелетно-мышечного развития (с нагрузкой на ДТ, МТ и БМТ). У девочек основной группы устойчиво воспроизводится структура с преобладанием фактора развития жировой ткани. В отличие от результатов, полученных нами ранее [9, 28], у мальчиков контрольной группы к периоду второго детства формируется устойчивая факторная структура признаков с преобладанием развития жировой ткани над скелетно-мышечным развитием. Подобная «феминизация» может быть связана с малоактивным образом жизни и нерациональным питанием. У мальчиков и девочек основной группы высокая нагрузка на величину фазового угла сочеталась с нагрузкой на другие показатели, такие как ЖМТ, ДТ и БМТ. Отметим, что в контроле величина фазового угла обычно выступает в качестве независимого фактора, описывающего

Таблица 4а. Факторная структура признаков у мальчиков основной и контрольной групп

Переменная	Возрастной период							
	Первое детство (4–7 лет)		Второе детство (8–12 лет)		Подростковый возраст (13–16 лет)		Юношеский возраст (17–21 год)	
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2
Основная группа (n = 313)								
Фазовый угол	0,357	-0,711	-0,056	-0,687	-0,072	-0,555	0,864	0,086
ДТ	0,862	-0,031	0,689	-0,505	0,077	-0,893	0,834	-0,050
МТ	0,964	0,249	0,984	-0,156	0,646	-0,756	0,704	-0,706
ИМТ	0,741	0,451	0,890	0,172	0,893	-0,323	0,450	-0,832
ЖМТ	0,692	0,698	0,966	0,187	0,976	-0,177	0,135	-0,983
% ЖМТ	0,342	0,880	0,804	0,486	0,941	0,223	-0,459	-0,857
БМТ	0,970	-0,082	0,867	-0,429	0,265	-0,948	0,912	-0,380
Доля суммарной изменчивости, %	55,5	29,2	65,3	17,7	44,8	39,4	45,7	43,5
Контрольная группа (n = 837)								
Фазовый угол	0,229	0,441	0,145	-0,114	-0,016	-0,532	0,383	-0,131
ДТ	0,099	-0,928	-0,072	-0,956	0,069	-0,883	0,038	-0,902
МТ	0,948	-0,311	0,570	-0,819	0,602	-0,789	0,654	-0,752
ИМТ	0,973	0,065	0,923	-0,211	0,808	-0,472	0,844	-0,381
ЖМТ	0,966	0,106	0,928	-0,309	0,964	-0,221	0,949	-0,206
% ЖМТ	0,875	0,320	0,945	0,138	0,950	0,175	0,940	0,048
БМТ	0,698	-0,637	0,210	-0,964	0,246	-0,952	0,239	-0,946
Доля суммарной изменчивости, %	58,5	23,9	42,9	38,4	41,6	41,3	44,7	35,4

Таблица 4б. Факторная структура признаков у девочек основной и контрольной групп

Переменная	Возрастной период							
	Первое детство (4–7 лет)		Второе детство (8–11 лет)		Подростковый возраст (12–15 лет)		Юношеский возраст (16–20 лет)	
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2
Основная группа (n = 239)								
Фазовый угол	0,467	0,065	0,103	0,500	0,354	-0,364	-0,091	-0,695
ДТ	0,031	0,965	0,131	0,903	-0,014	0,931	0,287	-0,722
МТ	0,761	0,641	0,670	0,735	0,791	0,600	0,744	-0,658
ИМТ	0,929	0,265	0,863	0,407	0,936	0,280	0,809	-0,462
ЖМТ	0,918	0,336	0,896	0,420	0,925	0,337	0,947	-0,301
% ЖМТ	0,895	0,133	0,970	0,016	0,920	-0,011	0,949	0,124
БМТ	0,495	0,826	0,393	0,900	0,558	0,800	0,413	-0,868
Доля суммарной изменчивости, %	50,7	31,9	44,6	39,4	52,0	31,3	46,7	35,8
Контрольная группа (n = 663)								
Фазовый угол	-0,146	-0,432	0,045	-0,989	0,305	0,086	0,064	-0,164
ДТ	0,105	-0,870	0,722	0,118	-0,089	-0,938	-0,065	-0,894
МТ	0,712	-0,698	0,988	-0,082	0,635	-0,766	0,796	-0,598
ИМТ	0,898	-0,281	0,895	-0,193	0,852	-0,421	0,929	-0,170
ЖМТ	0,987	-0,103	0,965	-0,061	0,842	-0,503	0,932	-0,286
% ЖМТ	0,938	0,249	0,831	0,002	0,869	-0,238	0,903	-0,043
БМТ	0,317	-0,930	0,915	-0,091	0,345	-0,887	0,386	-0,827
Доля суммарной изменчивости, %	47,1	35,0	68,0	15,0	40,2	39,2	47,7	28,3

около 15 % совокупной дисперсии (см. [9, 28], а также в табл. 4 — фактор 2 для возраста второго детства в контрольной группе). Наблюдаемое повышение уровня коррелированности признаков в основной группе по сравнению с группой контроля может рассматриваться как свидетельство тканевого и физиологического дисбаланса.

Обсуждение и выводы

Представленная работа является первым в России сравнительным биоимпедансным исследованием состава тела у детей с различными формами онкологических заболеваний. Результаты свидетельствуют о наличии выраженных изменений компонентного состава тела у детей, перенесших онкологическое заболевание и находящихся на диспансерном учете. Наибольшие отклонения от нормы наблюдались в подгруппе детей, излеченных от опухолей ЦНС, а наименьшие — в подгруппе детей, излеченных от других форм солидных опухолей. Максимальные изменения испытывали значения АКМ и фазового угла. Как известно, указанные величины отражают содержание метаболически активных тканей в БМТ и, таким образом, количественно характеризуют функциональный резерв организма. У 43,5 % детей основной группы и 62,5 % детей подгруппы Е значения фазового угла оказались ниже 5-го перцентиля для практически здоровых детей соответствующего пола и возраста. Ввиду повышенной смертности онкологических больных с низкими значениями фазового угла [27] таких детей, вероятно, следует относить к группе риска развития осложнений.

У детей основной группы вдвое чаще по сравнению с контролем встречались повышенное содержание жира в теле и ожирение. Кроме того, в указанной группе значительно чаще выявлялось скрытое ожирение. Это свидетельствует о наличии у этих детей повышенного отложенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Ввиду различий подгрупп по частоте встречаемости повышенного содержания жировой ткани и ожирения (табл. 3) величина риска, вероятно, зависит от формы заболевания и характера проведенного лечения. Увеличение жирового компонента возникает вследствие наруше-

ний нейрогуморальной регуляции (особенно у детей с опухолями ЦНС), лечения с применением стероидных гормональных препаратов при гемобластозах, снижения физической активности, несбалансированного питания и влияния лекарственных препаратов на регуляцию аппетита [29].

Средние значения ИМТ у детей основной и контрольной групп значимо не различались, что свидетельствует о низкой эффективности применения ИМТ для диагностики ожирения в основной группе детей: чувствительность ИМТ в сравнении с результатами биоимпедансной диагностики по % ЖМТ составила 49,4 %, а специфичность — 99,6 %. Таким образом, ИМТ дает вдвое заниженную оценку распространенности ожирения у детей основной группы.

Совокупность данных по частоте встречаемости ожирения и низких значений фазового угла показывает, что 52,7 % детей основной группы имели выраженное нарушение нутритивного статуса, а в подгруппе Е (опухоли ЦНС) такие нарушения встречались в 76,8 % наблюдений. Полученный результат согласуется с данными зарубежных публикаций, согласно которым до половины детей, страдающих онкологическими заболеваниями, имеют нарушения нутритивного статуса [30, 31]. Ввиду наличия связи нарушений питания с пониженной толерантностью к химиотерапии, повышенной восприимчивостью к инфекциям и увеличенной частотой неблагоприятных исходов [32, 33] биоимпедансный анализ целесообразно использовать для мониторинга нутритивного статуса детей с онкологическими заболеваниями во время лечения и на этапе реабилитации с целью своевременной коррекции нарушений и профилактики отложенных рисков с применением диетологической поддержки, медикаментозной терапии, методов физической реабилитации и т. д. Схема такого мониторинга, включающая ежемесячное биоимпедансное обследование в период реабилитации с последующей индивидуальной адаптацией режима питания, предложена в работе J. Bauer et al. [31].

Благодарности

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (грант № 10-06-00582).

Л и т е р а т у р а

1. Ткаченко И.В., Тесленко Б.В., Рогачева Е.Р. и соавт. Состояние здоровья детей, излеченных от онкогематологических заболеваний. *Вопр практ педиатр* 2009;4(5):22–7.
2. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006. 248 с.
3. Глезер М.Г., Новикова М.В., Проурзина Н.Л., Сайгитов Р.Т. Сравнительная оценка влияния терапии антагонистами кальция фелодипином

- и амлодипином на баланс водных секторов организма женщин с артериальной гипертонией. *Пробл жен здор* 2009;4(1):24–8.
4. Васильев А.В., Манчук В.Т., Каспаров Э.В., Прахин Е.И. Перспективные задачи оптимизации питания на основе современных методов оценки пищевого статуса и энерготрат. *Вопр дет диетол* 2010;8(3):44–6.
5. Шарафетдинов Х.Х., Плотнокова О.А., Алексеева Р.И., Каганов Б.С. Оценка пищевого статуса

- пациентов в поздние сроки после трансплантации почки. *Вопр питан* 2010;79(5):51–60.
6. Селиверстова Т.Р., Труфанова Ю.М., Морозов С.В., Исаков В.А. Показатели состава тела как факторы прогноза эффективности противовирусной терапии при хроническом гепатите С. *Эксперимент и клин гастроэнтерол* 2011;1(1):54–8.
7. Тутельян В.А., Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х. и соавт. Принципы диетического питания онкологических

- больных: методические рекомендации. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. № 375-ПД/609 от 20 декабря 2006 г.
8. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.
 9. Tseytlin G.Ja., Khomyakova I.A., Nikolaev D.V. et al. Body composition and phase angle in Russian children in remission from acute lymphoblastic leukemia. *J Phys: Conference Series* 2010;224:012116.
 10. Коновалова М.В., Вашура А.Ю., Година Е.З. и соавт. Особенности компонентного состава тела у детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом в состоянии ремиссии. *Педиатрия* 2011;90(4):31–6.
 11. Смирнов А.В., Колесников В.А., Николаев Д.В., Ерюкова Т.А. ABC-01 «Медасс»: анализатор оценки баланса водных секторов организма с программным обеспечением (руководство пользователя). М.: НТЦ Медасс, 2009. 38 с.
 12. Houtkooper L.B. Assessment of body composition in youths and relationship to sport. *Int J Sport Nutr* 1996;6(2):146–64.
 13. Старунова О.А. Создание программной среды для статистической обработки данных биоимпедансных измерений. Сб. статей молодых ученых факультета ВМК МГУ им. М.В. Ломоносова. М., 2011. Вып. 8. С. 129–134.
 14. Rigby R.A., Stasinopoulos D.M. Generalized additive models for location, scale and shape. *Applied Statistics* 2005;54:507–54.
 15. Stasinopoulos D.M., Rigby R.A. Generalized additive models for location, scale and shape (GAMLSS) in R. *J Stat Software* 2007;23. <http://www.jstatsoft.org/v23/i07>
 16. Cole T.J., Green P.J. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Statistics in Medicine* 1992;11:1305–19.
 17. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропология: учебник (4-е изд.). М.: Изд-во Московского университета: Наука, 2005. 400 с.
 18. Власов В.В. Эпидемиология: учебник для вузов (изд. 2-е, испр.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 462 с.
 19. Zhu S., Wang Z., Shen W. et al. Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third National Health and Nutrition Survey (1988–1994). *Am J Clin Nutr* 2003;78(2):228–35.
 20. Calling S., Hedblad B., Engstrom G. et al. Effects of body fatness and physical activity on cardiovascular risk: risk prediction using the bioelectrical impedance method. *Scand J Public Health* 2006;34(6):568–75.
 21. McCarthy H.D., Cole T.J., Fry T. et al. Body fat reference curves for children. *Int J Obes* 2006;30:598–602.
 22. Must A., Dallal G.E., Dietz W.H. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53:839–46.
 23. Romero-Corral A., Somers V.K., Sierra-Johnson J. et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2010;31:737–46.
 24. Lautz H.U., Selberg O., Korber J. et al. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Invest* 1992;70:478–86.
 25. Gupta D., Lammersfeld C.A., Vashi P.G. et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:249.
 26. Santarpia L., Marra M., Montagnese C. et al. Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer: preliminary observations. *Nutrition* 2009;25(9):930–1.
 27. Paiva S.I., Borges L.R., Halpern-Silveira D. et al. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer* 2011;19:187–92.
 28. Martirosov E.G., Homyakova I.A., Pushkin S.V. et al. Bioelectric impedance phase angle and body composition in Russian children aged 10–16 years: reference values and correlations. *ICEBI 2007, IFMBE Proceedings*, vol. 17 (Eds. H. Scharfetter, R. Merwa). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2007. P. 807–810.
 29. Reilly J.J., Kelly A., Ness P. et al. Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2775–8.
 30. Murphy A.J., White M., Davies P.S.W. Body composition of children with cancer. *Am J Clin Nutr* 2010;92:55–60.
 31. Bauer J., Jurgens H., Fruhwald M.C. Important aspects of nutrition in children with cancer. *Adv Nutr* 2011;2:67–77.
 32. Lobato-Mendizabal E., Ruiz-Arguelles G.J., Marin-Lopez A. Leukaemia and nutrition I. Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 1989;13:899–906.
 33. Ladas E.J., Sacks N., Brophy P., Rogers P.C. Standards of nutritional care in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:339–44.

Методы молекулярной цитогенетики для диагностики острого мегакариобластного лейкоза

Е.А. Матвеева¹, А.Н. Казакова¹, И.И. Калинина¹, М.Э. Дубровина¹,
Л.В. Байдун², М.А. Масчан¹, Ю.В. Ольшанская¹, А.А. Масчан¹

¹ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;

²ФГУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

Контакты: Юлия Вячеславовна Ольшанская yuliaolshanskaya@gmail.com

Острый мегакариобластный лейкоз (ОМЛ М7) — редкое заболевание, характеризующееся плохим ответом на лечение, за исключением варианта с $t(1;22)$ у детей до года. Цитогенетические перестройки при ОМЛ М7 отличаются высокой гетерогенностью. В нашем исследовании мы собрали случаи ОМЛ М7 у детей, чтобы определить цитогенетический профиль этого заболевания. За период с сентября 2009 по март 2012 г. нами с помощью методов флуоресцентной *in situ* гибридизации было исследовано 20 больных ОМЛ М7. Был показан комплексный и гетерогенный характер хромосомных перестроек. Оказалось, что повторяющиеся перестройки практически отсутствуют и цитогенетические маркеры уникальны для каждого пациента. Также обнаружено явление амплификации 19p13, описанное ранее только в миелоидных клеточных линиях.

Ключевые слова: острый мегакариобластный лейкоз, FISH, амплификация, дети

Molecular cytogenetics for acute megakaryocytic leukemia diagnosis

Е.А. Matveeva¹, А.Н. Kazakova¹, I.I. Kalinina¹, M.E. Dubrovina¹,
L.V. Baydun², M.A. Maschan¹, Yu.V. Olshanskaya¹, A.A. Maschan¹

¹D. Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²Russian Children Clinical Hospital, Moscow

Acute megakaryocytic leukemia (AML M7) — a rare disease characterized by poor treatment response, except for $t(1;22)$ variant in infants. Cytogenetic abnormalities in AML M7 are highly heterogeneous. We collected samples from children with AML M7 to analyze the disease cytogenetic profile. During September 2009 to March 2012 20 AML M7 patients was studied using fluorescence *in situ* hybridization. Complex and heterogeneous chromosomal abnormalities were revealed. It was found that no recurring abnormalities and cytogenetic markers unique to each patients. Also, the 19p13 amplification described previously only in myeloid cell lines was detected.

Key words: acute megakaryocytic leukemia, FISH, amplification, children

Введение

Острый мегакариобластный лейкоз (ОМКБЛ), М7-вариант согласно French-American-British (FAB) классификации [5] впервые был описан в 1931 г. ОМКБЛ встречается редко как у детей, так и у взрослых: по данным ВОЗ, на его долю приходится менее 5 % [22], хотя у детей частота его может достигать 14 % всех случаев острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) [3, 12]. Среди детей с синдромом Дауна на долю М7-варианта приходится от 60 до 93 % случаев ОМЛ [13, 23]. По данным исследовательской группы госпиталя St. Jude (США), 5-летняя бессобытийная выживаемость больных М7-вариантом ОМЛ составляет 10 % (против 42 % при других вариантах ОМЛ) [17]. По данным других исследовательских групп, этот показатель несколько выше — 34 % [17] и 22–28 % [4]. Наиболее благоприятным прогнозом с вероятностью долгосрочной выживаемости около 70–83 % пациентов выделяются 2 группы: вариант с хромосомной транслокацией $t(1;22)$, который встречается главным образом у детей первого года жизни, и ОМКБЛ у пациентов с синдромом Дауна [23].

Цитогенетические перестройки при ОМЛ М7 отличаются большой гетерогенностью. Транслокация $t(1;22)(p13;q13)$ в 80 % случаев встречается у детей младше 1 года (медиана возраста — 4 мес) и является единственной перестройкой, патогномоничной для ОМЛ М7. У пациентов с синдромом Дауна $t(1;22)$ встречается редко [6]. В образовании $t(1;22)(p13;q13)$ участвуют гены *OTT* (1p13) и *MAL* (22p13), в результате транслокации образуется химерный ген *OTT-MAL* на деривате 22-й хромосомы [15].

Кроме того, как для детей, так и для взрослых пациентов характерно большое количество неповторяющихся перестроек, как численных, так и структурных. В сравнении с другими вариантами ОМЛ М7-вариант характеризуется высокой частотой сложных комплексных перестроек, достигая, по данным N. Dastugue et al., 94 %. При этом структурные перестройки, как правило, несбалансированные [8]. Среди численных аномалий самыми распространенными являются трисомия 8, трисомия 21 и трисомия 19 [16].

В нашем исследовании мы проанализировали случаи ОМЛ М7 у детей с целью проанализировать

цитогенетический профиль этого редкого заболевания. В большинстве случаев ОМКБЛ отсутствуют повторяющиеся молекулярные маркеры, что делает невозможным использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления инициальных клональных перестроек с последующим контролем оценки статуса ремиссии. Поэтому на первый план выходит поиск значимых цитогенетических маркеров.

Метод стандартного кариотипирования не всегда позволяет выявить все инициальные клональные перестройки при этом варианте. Поэтому для подробного описания цитогенетических маркеров мы применили методы многоцветной гибридизации *in situ* (multicolor FISH, mFISH) и флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с ДНК-зондами к известным хромосомным перестройкам.

Методы

Костный мозг или периферическая кровь для исследования были взяты до начала химиотерапии у 20 больных, которые получали лечение в различных клиниках России. Материал поступал в лабораторию через несколько часов после забора.

Цитогенетическое исследование проводили на краткосрочных (24 ч) культурах костного мозга (18 случаев) либо периферической крови (2 случая). Кариотипирование выполняли методом G-дифференциального окрашивания [21]. Запись кариотипа проводили в соответствии с Международной цитогенетической номенклатурой (ISCN 2009).

Для исследований методом FISH и mFISH использовали коммерческие зонды согласно инструкции производителей. Исследование методом mFISH проводили на метафазных пластинках с помощью набора для окраски целых хромосом XCyte 24 (MetaSystems). Исследование методом FISH проводили на интерфазных ядрах и метафазных пластинках с помощью олигонуклеотидных зондов Vysis LSI (Abbott Molecular) и MetaSystems XL (MetaSystems). Трисомию 19 и 21 выявляли с помощью зондов Vysis LSI 19p13/19q13 и Vysis LSI 21 соответственно. Перестройки гена *MLL* и сегмента 3q26 определяли с помощью зонда Vysis LSI *MLL* и MetaSystems XL *EV11* соответственно. Для выявления аномалий хромосомы 7 использовали зонды Vysis LSI *EGFR*, Vysis LSI *D7S522/CEP7*, Vysis LSI *D7S486/CEP7*, MetaSystems XL *-7/del(7q)*, MetaSystems XL *7q22/7q36*. Кроме того, перестройки хромосом 17 и 22 подтверждали с помощью зондов Vysis LSI *p53/CEP17* и Vysis LSI *EWSR1* соответственно.

Результаты

За период с сентября 2009 по март 2012 г. исследование было выполнено у 20 вновь диагностированных пациентов (13 мальчиков, 7 девочек) с ОМКБЛ в возрасте от 2 месяцев до 12 лет. Диагноз был пос-

тавлен на основании данных морфологического, цитохимического исследований и иммунофенотипирования. Четверо больных были с синдромом Дауна.

Кариотипирование не удалось провести у 7 пациентов. При отсутствии митозов выполняли исследование методом FISH для выявления наиболее часто встречающихся перестроек, описанных в литературе: трисомия 19, 21 и 8, а также перестройки 22q, 7q, 3q, 11q [3, 8, 20]. В результате была подтверждена трисомия 21 у 1 пациента с синдромом Дауна и найдена трисомия 21 как единственная клональная перестройка у 1 больного без синдрома Дауна. У других 5 пациентов каких-либо цитогенетических аномалий методом FISH обнаружено не было.

Стандартное цитогенетическое исследование удалось провести в 13 случаях. В 5 из них выявлен гиперплоидный кариотип со сложными структурными перестройками (см. таблицу, случаи 3–5, 7, 8). У 2 больных определен гипоплоидный кариотип со сложными структурными перестройками (случаи 1, 2). В 1 случае была найдена перестройка *t(1;22)(p13;q13)* в составе гиперплоидного клона (случай 12). У 1 больного единственной перестройкой была дополнительная хромосома 3 (случай 6). У 1 из пациентов с синдромом Дауна единственной перестройкой была конституциональная трисомия 21 (случай 11). У 3 пациентов клональных перестроек обнаружено не было (случаи 9, 10, 13). Хромосомные перестройки, найденные методом G-окрашивания, и уточненные кариотипы после применения mFISH и FISH для 13 пациентов суммированы в таблице.

В 5 случаях из 13 в кариотипе присутствовала дополнительная хромосома 19 (случаи 3, 4, 7, 8, 12). Кроме того, в 2 случаях были обнаружены дериваты хромосомы 19 (случаи 1 и 5).

В случае 5 при стандартном кариотипировании была выявлена *t(10;11)(p13;q21-23)* и маркерная хромосома. При FISH-исследовании с зондом Vysis LSI *MLL* была исключена перестройка гена *MLL*, а при исследовании методом mFISH был обнаружен дериват хромосомы 19, похожий на делетированную либо кольцевую хромосому 19 (рис. 1а). При дополнительном исследовании с зондом Vysis LSI 19p13/19q13 обнаружили отсутствие сигналов от 19q13, а весь маркер представлял собой материал р-плеча (регион 19p13; рис. 1б). Данное явление было расценено как амплификация 19p13.

В случае 1 при исследовании методом mFISH была заподозрена так называемая «прыгающая» транслокация ("jumping" translocation) с вовлечением хромосомы 19 (рис. 2а). С помощью зонда Vysis LSI 19p13/19q13 был подтвержден «прыгающий» характер транслокации и обнаружена амплификация участка 19p13. При сравнении результатов mFISH и FISH-исследований, выполненных на одних и тех же метафазных пластинках, было обнаружено, что во всех метафазах присутствует *der(15)*

Хромосомные перестройки у пациентов с ОМЛ М7

Паци- ент	Возраст, мес	Кариотип (G-banding)	Кариотип (mFISH + FISH)
1	18	42~44,XX,-1,-4,-6,-8,-14,-15,-18,-19, +7mar,inc[cp20]	42~44,XX,+del(1)(q22),der(4)t(1;4)(?;q31),t(2;5)(q12-14;q13), der(6)(t(4;6)(?;?),-6,t(8;18)(q13;p11.2),t(8;19)(p12;p13), t(8;21)(q22;q11),t(9;15;19)(q13;q11;p13),-14,-18. ish t(8;19)amp(19p13)[cp4]/ 42,XX,+del(1)(q22),der(4)t(1;4)(?;q31),t(2;5;19)(q12-14;q13;p13), der(6)(t(4;6)(?;?),-6,t(8;18)(q13;p11.2),t(8;21)(q22;q11), t(9;15;19)(q13;q11;p13),-14,-18.ish t(2;5;19)amp(19p13)[1]/ 43,XX,+del(1) (q22),der(4)t(1;4)(?;q31),t(2;5)(q12-14;q13), der(6)(t(4;6)(?;?),-6,t(8;18)(q13;p11.2),t(8;19)(q12;p13), t(8;21)(q22;q11),t(9;15;19)(q13;q11;p13),-14,-18. ish t(8;19) amp(19p13)[1]
2	24	44,Y,-X,t(1;3)(q?21;q?23-26),der(2),del(4)(q?), -7,t(7;9)?,-13,-15,-17,der(18),+21c,+2mar[9]/ 44,Y,-X,der(2),del(3)(q?),del(4)(q?), -7,-15,-17,der(18),+21c,+mar[17]	44,Y,t(X;4)(?;q28),t(X;9)(q21;p21),-7, der(13;15)(q21;dup13q?;p12), -17,t(17;18)(q12;q21),+21c[2]
3	11	51,XX,+2,+6 or +8,+10,+19,+21, +der(22) t(?4q31;22q13)[21]	51,XX,+2,t(4;14)(p11;q31),+6, t(7;22)(p15;q13),+10,+19,+21[3]
4	9	47,XY,-7,del(8)(q22),+19,+mar(r)[35]	47,XY,-7, +r(p22?p12q22?) del(8)(q22),+19[10]
5	57	47,XX,t(10;11)(p13;q21-23?), +mar(r?)[13]/46,XX[30]	47,XX,t(10;11)(p13;q21-23?),+der(19)(amp 19p13)[3]
6	12	47,XX,+3[8]/47,XX,+3,rear(3q21-26)?[2]	47,XX,+3 [2]
7	12	50-51,XY,+6,+8,der(9),+19,+21,+mar[cp13]/ 46,XY[10]	50,XY,-4,+6,+8,t(9;11;15)(p13;q23;q14),+14,+19,+21[cp4]
8	11	52,XY,der(6)?add 6q,+8,+13,+19,+21,+21,+21[5]	52 ,XY,add 6q,+8,+13,+19,+21,+21,+21[3]
9	49	46,XY[20]	—
10	12	46,XX[17]	—
11	2	47,XY,+21[25]	—
12	10	49-55,XY,t(1;22)(p13;q13),+der(1)t(1;22) (p13;q13),add(3q27),+der(del(6)(q25)),+der(7), +11,+13,+D,+17,+19,+21[cp7]	49-55,XY,t(1;22)(p13;q13),+der(1)t(1;22)(p13;q13),add(3q27),+der(del(6) (q25)),+der(7),+11,+13,+D,+17,+19,+21[cp7]
13	144	46,XX[15]	—

Примечание. У пациентов № 1—5, 7, 8, 12 со сложными хромосомными перестройками кариотип был значительно уточнен в результате mFISH и FISH-исследования. У пациентов № 1 и 5 обнаружена амплификация 19p13. У пациента № 11 единственной перестройкой является конституциональная трисомия 21. У пациентов № 9, 10, 13 клональных перестроек не обнаружено.

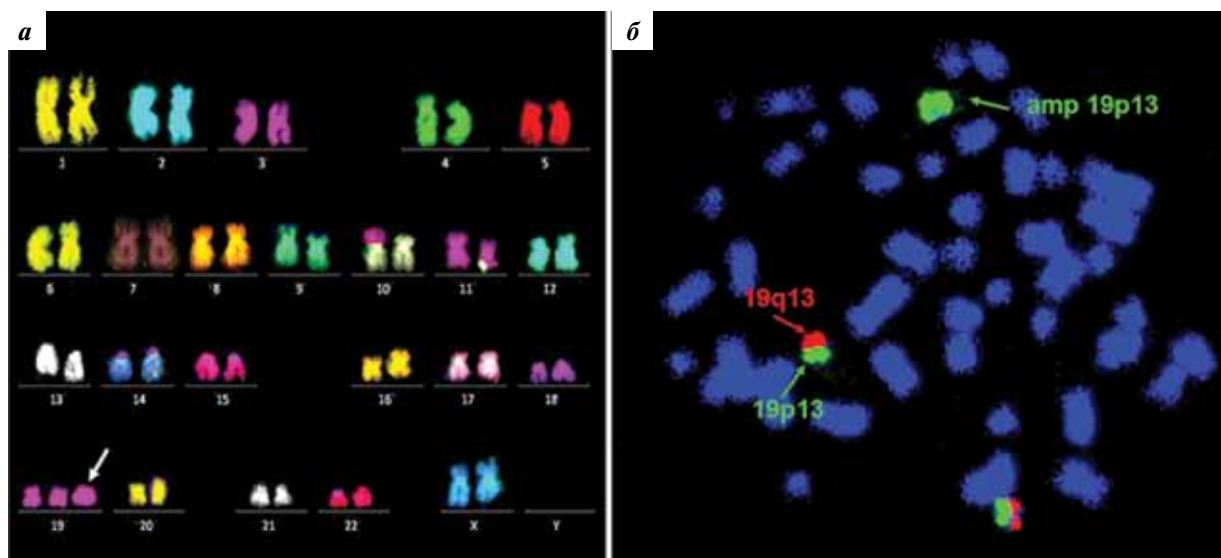


Рис. 1. Пациентка № 5 (4 года 9 мес) с гиперлоидным кариотипом, содержащим t(10;11)(p13;q21-23?) и маркер:
а — при исследовании методом mFISH видно, что маркер (обозначен стрелкой) состоит из материала хромосомы 19;
б — маркер представляет собой амплифицированный участок 19p13 (FISH-исследование с зондом Vysis LSI 19p13/19q13)

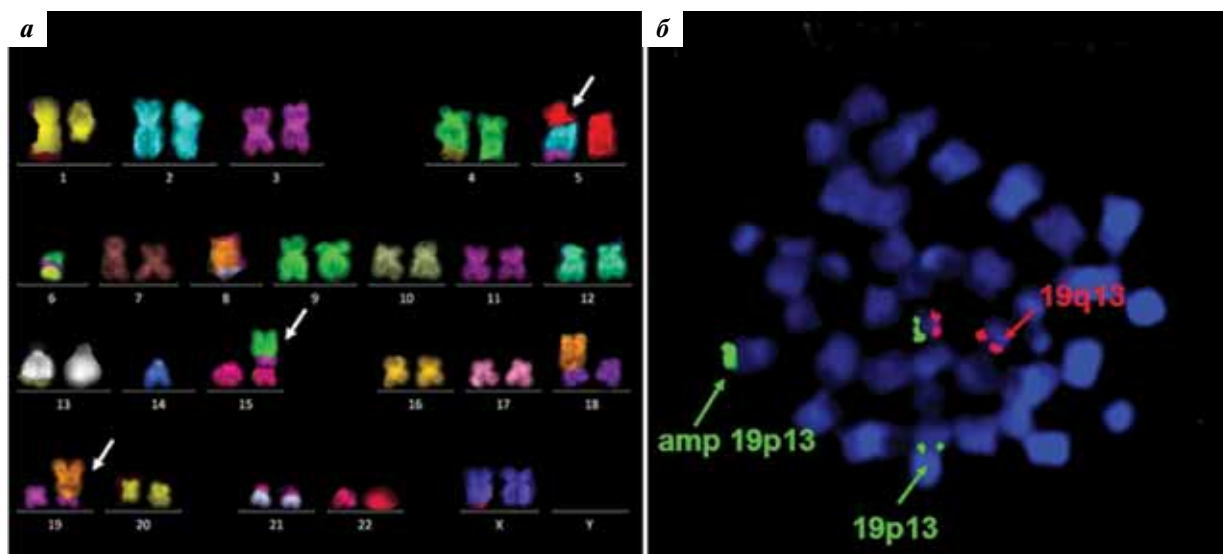


Рис. 2. Пациентка № 1 (1 год 6 мес) с гипоплоидным кариотипом со множественными структурными перестройками: а — при исследовании методом *tFISH* видно, что материал хромосомы 19 присутствует в нескольких деривативных хромосомах (обозначены стрелками); б — в деривативной хромосоме *der(5)t(2;5;19)(q12-14;q13;p13atp)* содержится амплифицированный участок 19p13 (*FISH*-исследование с зондом *Vysis LSI 19p13/19q13*)

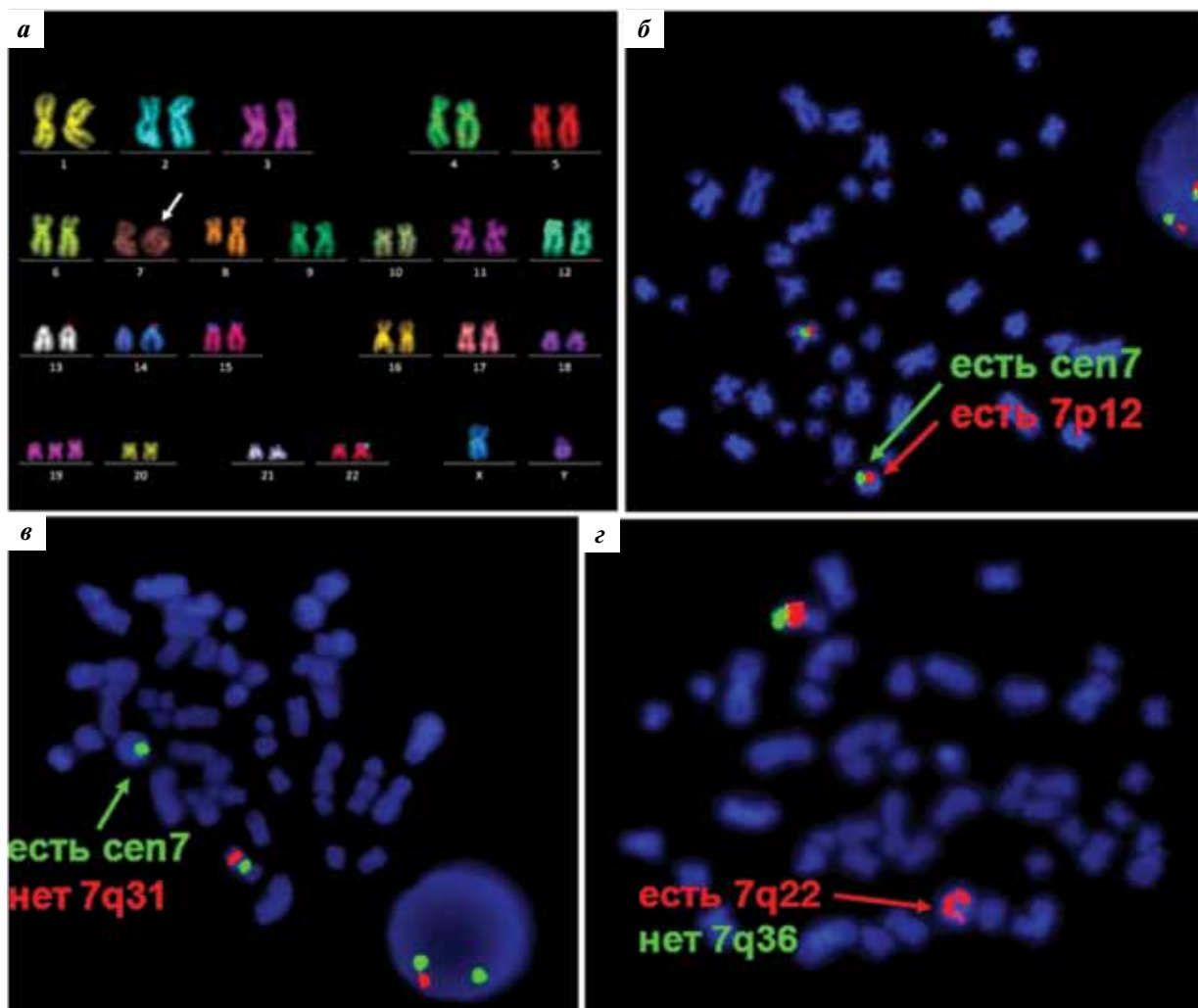


Рис. 3. Пациент № 4 (9 мес) с гиперплоидным кариотипом, содержащим кольцевую хромосому: а — исследование методом *tFISH* показало, что кольцевая хромосома (обозначена стрелкой) состоит из материала хромосомы 7; б — кольцевая хромосома содержит центромеру и р-плечо хромосомы 7 (*FISH*-исследование с зондом *Vysis LSI EGFR*); в — в кольце имеет место делеция 7q31 (гибридизация с зондом *Vysis LSI D7S522/CEP7*); г — амплификация участка 7q22 в кольцевой хромосоме (зонд *Metasystems XL 7q22/7q36*)

t(9;15;19)(q13;q11;?), с которым связывается зонд 19p13. Кроме того, в 5 метафазах из 6 амплифицированный сегмент 19p13 располагается на der(8)t(8;19)(p12;p13amp). В 1 метафазе из 6 этот сегмент находится на der(5)t(2;5;19)(q12-14;q13;p13amp) (рис. 2б). Таким образом, у данного пациента имела место «прыгающая» транслокация и амплификация 19p13.

В одном случае (4) при стандартном кариотипировании была обнаружена крупная кольцевая хромосома. При исследовании методом mFISH оказалось, что она состоит из материала хромосомы 7 (рис. 3а). Дополнительное исследование методом FISH с зондом Vysis LSI EGFR позволило выяснить, что кольцевая хромосома содержит центромеру и р-плечо хромосомы 7 (рис. 3б), а гибридизация с зондами Vysis LSI D7S522/CEP7 и MetaSystems XL 7q22/7q36 показала, что имеет место делеция 7q31 и, по-видимому, амплификация участка 7q22 (рис. 3в, г).

Трисомия 8 была найдена у 2 пациентов (случаи 7 и 8), причем в обоих случаях имел место гиперплоидный кариотип (50,XY и 52,XY соответственно).

Трисомия 21, не являющаяся конституциональной, была найдена в 4 случаях с выполненными кариотипами (случаи 3, 7, 8, 12) и у 1 пациента без митозов, причем у пациента 8 присутствовали 3 дополнительные хромосомы 21. У пациентов с синдромом Дауна клональных дополнительных хромосом 21 обнаружено не было.

Обсуждение

Из 13 пациентов с успешно выполненными кариотипами хромосомные aberrации были найдены у 10, что составляет 77 %. Это соотносится с данными Nama et al., где частота выявления aberrаций при ОМЛ М7 составила 85 % [12].

Согласно данным литературы, наиболее часто при ОМЛ М7 встречаются численные аномалии — трисомия 8 (18–31 %), трисомия 21 (10,5–43 %), трисомия 19 (9–21 %) [3, 16, 18]. При этом трисомия 21 ассоциирована именно с детскими случаями ОМЛ М7 и редко встречается у взрослых. В нашем исследовании самой частой аномалией была дополнительная хромосома 19 (25 %). Далее следует трисомия 21 (20 %) (согласно данным А. Nama et al., частота встречаемости этой аномалии составляет 17 % [12]). Встречаемость трисомии 8 в нашем исследовании не превышает 10%. Следует отметить, что она наблюдалась только у пациентов без синдрома Дауна. Это соотносится с публикуемыми данными.

Частота встречаемости t(1;22)(p13;q13) составляет от 3,1 до 33 %, по данным разных исследовательских групп [3, 8]. Эта транслокация была выявлена нами при стандартном цитогенетическом исследовании у 1 пациента (случай 12). Частоту встречаемости этой транслокации у пациентов без митозов оказалось невозможно определить, поскольку для ее обнаружения используется метод ПЦР, который в нашем исследовании не применялся. В литературе описано также частое увеличение числа копий 1q в результате

дупликаций, образования изохромосом и несбалансированных транслокаций (особенно у детей с синдромом Дауна) [12]. В нашем исследовании подобное явление встретилось у 1 пациента без синдрома Дауна.

Частота структурных перестроек с вовлечением 7q в нашем исследовании составила 10 %, что соответствует результатам Athale et al. В этом же исследовании сегмент 11q оказался перестроен в 25 % против 10 %, по нашим данным [3].

Перестройки 3q, согласно данным литературы, встречаются в 6,7 % [8]. Среди наших пациентов рearанжировок 3q, в том числе с вовлечением гена *EVII*, обнаружено не было.

Амплификация хромосомных участков и отдельных генов встречается преимущественно при солидных опухолях. При острых лейкозах встречается редко. Тем не менее, хорошо изучено такое явление, как амплификация гена *RUNX1* при острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ). Данная перестройка бывает, как правило, единственной в кариотипе и ассоциирована с худшим прогнозом по сравнению с другими цитогенетическими подгруппами ОЛЛ у детей [18]. Более редкими являются случаи амплификации *MLL*, *ETV6*, *RARa*, и они также ассоциированы с плохим прогнозом [2, 7, 20]. Для ОМЛ М7 описана высокая частота увеличения копийности материала q-плеча хромосомы 19 (19q13 gain) при исследовании методом сравнительной геномной гибридизации — 33,3 % (см. [1]). В нашей группе пациентов мы столкнулись с явлением амплификации 19p13. Очевидно, данное событие неслучайно, поскольку частота встречаемости составила 10 %. Кроме того, как уже было упомянуто, трисомия 19 является характерной для ОМЛ М7. Также в литературе была описана амплификация 19p13 в миелоидной клеточной линии NB-4 [19]. Возможно, на хромосоме 19 локализуются гены, ответственные за развитие ОМКБЛ. Согласно данным Rucker et al., амплификация 19p13 коррелирует с высокой экспрессией адгезионных молекул ICAM1 [19]. Они связываются с LFA1 на поверхности Т-клеток и обладают костимулирующим действием при взаимодействии Т-клеточного рецептора с комплексом МНСII. Возможно, именно гиперэкспрессия ICAM1 «отвечает» за плохой прогноз при ОМЛ М7, поскольку ранее было показано, что высокий уровень костимулирующих молекул связан с плохим ответом на лечение при ОМЛ [11].

Переход части хромосомы-«донора» на 2 и более хромосомы-«реципиента» в различных клеточных клонах называют «прыгающей» ("jumping") транслокацией. Данное событие является нечастым; как правило, эти перестройки являются вторичными и сопряжены с плохим прогнозом [14]. В нашей группе наблюдался 1 случай «прыгающей» транслокации — амплифицированный сегмент 19p13 перестраивался с хромосомой 8 в преобладающем клоне и с хромосомой 5 в минорном клоне (случай 1). У данного пациента наблюдалось резистентное течение заболевания.

Кольцевые хромосомы встречаются в 7,4 % острых нелимфобластных лейкозов. Наиболее часто в состав кольцевых хромосом входит хромосома 11 (15 %), далее следуют хромосомы 7 (14 %) и 21 (9 %) [10]. Нам встретился 1 случай образования кольца из хромосомы 7 (случай 4). Как правило, образование кольцевых хромосом сопряжено с неблагоприятным прогнозом. Тем не менее, существует ряд данных о том, что пациенты с кольцевой хромосомой, состоящей из материала хромосомы 7, отличаются более благоприятным прогнозом по сравнению с моносомией 7 [9].

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показывает комплексный и гетерогенный характер хромосомных перестроек у детей при таком редком заболевании, как ОМЛ М7. Совместное применение метода стандартного кариотипирования, mFISH

и FISH позволяет описать эти аберрации с достаточно высокой точностью. Нами показано также, что при этом заболевании практически отсутствуют повторяющиеся перестройки и цитогенетические маркеры уникальны для каждого пациента. Это особенно важно для мониторинга минимальной остаточной болезни, поскольку выбор молекулярных маркеров затруднен и мониторинг возможно проводить методом FISH на уровне чувствительности ДНК-зондов и, конечно, методом иммунофенотипирования. Наше исследование также выявило воспроизводящийся цитогенетический маркер М7-варианта ОМЛ у детей – амплификацию 19p13, что было ранее описано только в миелоидных клеточных линиях. Этот феномен является неслучайным и требует дальнейшего изучения с целью поиска возможных генов, которые могут принимать участие в патогенезе ОМКБЛ.

Л и т е р а т у р а

1. Alvarez S., MacGrogan D., Calasanz M.J. et al. Frequent gain of chromosome 19 in megakaryoblastic leukemias detected by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;32(3):285–93.
2. Asleson A.D., Morgan V., Smith S. et al. Amplification of the RARA gene in acute myeloid leukemia: significant finding or coincidental observation? *Cancer Genet Cytogenet* 2010;202(1):33–7.
3. Athale U.H., Razzouk B.I., Raimondi S.C. et al. Biology and outcome of childhood acute megakaryoblastic leukemia: a single institution's experience. *Blood* 2001;97(12):3272–32.
4. Barnard D.R., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. Comparison of childhood myelodysplastic syndrome, AML FAB M6 or M7, CCG 2891: report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(1):17–22.
5. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103(3):460–2.
6. Bernstein J., Dastugue N., Haas O.A. et al. Nineteen cases of the t(1;22)(p13;q13) acute megakaryoblastic leukaemia of infants/children and a review of 39 cases: report from a t(1;22) study group. *Leukemia* 2000;14(1):216–8.
7. Chae H., Kim M., Lim J. et al. B lymphoblastic leukemia with ETV6 amplification. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203(2):284–7.
8. Dastugue N., Lafage-Pochitaloff M., Pages M.P. et al. Cytogenetic profile of childhood and adult megakaryoblastic leukemia (M7): a study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique (GFCH). *Blood* 2002;100(2):618–26.
9. Fujino H., Fujita N., Hamamoto K. et al. Ring/marker chromosome derived from chromosome 7 in childhood acute megakaryoblastic leukemia with monosomy 7. *Int J Hematol* 2010;92(2):386–90.
10. Gebhart E. Ring chromosomes in human neoplasias. *Cytogenet Genome Res* 2008;121(3–4):149–73.
11. Graf M., Reif S., Hecht K. et al. High expression of costimulatory molecules correlates with low relapse-free survival probability in acute myeloid leukemia (AML). *Ann Hematol* 2005;84(5):287–97.
12. Hama A., Muramatsu H., Makishima H. et al. Molecular lesions in childhood and adult acute megakaryoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2012;156(3): 316–25.
13. Kudo K., Kojima S., Tabuchi K. et al. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25(34): 5442–7.
14. Lizcova L., Zemanova Z., E. Malinova, et al. Jumping translocations in bone marrow cells of pediatric patients with hematologic malignancies: a rare cytogenetic phenomenon. *Cancer Genet* 2011;204(6):348–9.
15. Ma Z., Morris S.W., Valentine V. et al. Fusion of two novel genes, RBM15 and MKL1, in the t(1;22)(p13;q13) of acute megakaryoblastic leukemia. *Nat Genet* 2001;28(3): 220–1.
16. Nimer S.D., MacGrogan D., Jhanwar S. et al. Chromosome 19 abnormalities are commonly seen in AML, M7. *Blood* 2002;100(10):3838; author reply 3838–9.
17. Reinhardt D., Diekamp S., Langebrake C. et al. Acute megakaryoblastic leukemia in children and adolescents, excluding Down's syndrome: improved outcome with intensified induction treatment. *Leukemia* 2005;19(8):1495–6.
18. Robinson H.M., Harrison C.J., Moorman A.V. et al. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) may arise from a breakage-fusion-bridge cycle. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(4):318–26.
19. Rucker F.G., Sander S., Dohner K. et al. Molecular profiling reveals myeloid leukemia cell lines to be faithful model systems characterized by distinct genomic aberrations. *Leukemia* 2006;20(6):994–1001.
20. Sarova I., Brezinova J., Zemanova Z. et al. Cytogenetic manifestation of chromosome 11 duplication/amplification in acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;199(2): 121–7.
21. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 1971;2(7731):971–2.
22. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele, J.W. Vardiman, eds.), 4th edition, IARC Press, Lyon, 2008.
23. Zwaan M.C., Reinhardt D., Hitzler J. et al. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(1):53–70, x.

Миелодиспластические синдромы: терапевтические проблемы и решения (обзор литературы)

С.В. Семочкин^{1,2}, Т.Н. Толстых¹, А.Г. Румянцев^{1,2}

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;

²Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин semochkin_sv@rsmu.ru

Миелодиспластические синдромы (МДС) — это гетерогенная группа гематологических заболеваний, возникающих на уровне стволовой гемопоэтической клетки, которые проявляются цитопениями, обусловленными неэффективным гемопоэзом, дисплазиями миелоидных клеточных линий и риском трансформации в острый миелоидный лейкоз. Единственным методом лечения МДС, обладающим излечивающим потенциалом, является трансплантация стволовых гемопоэтических клеток, которая, как правило, даже не обсуждается ввиду пожилого и старческого возраста большинства пациентов. На сегодняшний день существует лишь 3 препарата для терапии МДС, официально одобренных Министерством по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским медицинским агентством. Для МДС низкого и промежуточного-1 риска, ассоциированных с *del(5q)*, разрешен новый иммуномодулирующий препарат леналидомид, а для МДС промежуточного-2 и высокого риска — гипометилирующие агенты азацитидин и децитабин. В обзоре представлены результаты завершенных клинических исследований, содержащих доказательную базу их эффективности и безопасности. Обсуждаются перспективные комбинации новых противоопухолевых агентов для лечения МДС.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, леналидомид, гипометилирующие агенты, азацитидин, децитабин

Myelodysplastic syndromes: therapeutic problems and decisions (review)

S.V. Semochkin^{1,2}, T.N. Tolstykh¹, A.G. Rumyantsev^{1,2}

¹D. Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of heterogeneous clonal disorders of myeloid hematopoietic stem cells characterized by an ineffective hematopoiesis associated with cytopenias, morphologic dysplasia and a progression to acute myeloid leukemia. The only potentially curative MDS treatment is hematopoietic stem cell transplantation, which is usually not even discussed because most patients with advanced age at diagnosis. Currently only three drugs are approved by US Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency for therapy of MDS. For low and intermediate-1 risk MDS *del(5q)* the novel immunomodulatory drug lenalidomide is asserted, and for intermediate-2 and high risk the two hypomethylating agents (azacitidine, decitabine) are approved. The results of completed clinical trials demonstrating the efficacy and safety of these agents are presented. The new data indicating that the successful future of MDS treatment rests in the combination of multiple treatments modalities to achieve improved clinical outcomes are discussed in this review.

Key words: myelodysplastic syndromes, hypomethylating agents, lenalidomide, azacitidine, decytabine

Миелодиспластические синдромы (МДС) — это гетерогенная группа заболеваний, возникающих на уровне стволовой гемопоэтической клетки и манифестирующих периферическими цитопениями вследствие неэффективности гемопоэза и усиленного апоптоза. Морфологически МДС характеризуется признаками дисплазии одной или нескольких миелоидных клеточных линий в костном мозге [1]. Несмотря на то, что МДС нельзя безоговорочно отнести к злокачественным опухолям, непреложными признаками этой патологии являются клональная экспансия гемопоэтических клеток-предшественников и риск трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) приблизительно у 30–40 % больных [2]. В 2010 г. в США было диагностировано около 10 000 новых случаев МДС, а заболеваемость составила 3,4 случая на 100 000 населения [3].

МДС является заболеванием преимущественно лиц пожилого возраста, медиана приходится на 65–70 лет, и лишь вторичные случаи характерны для более молодых больных. Заболеваемость среди лиц в возрасте 70–79 лет составляет 20,9 случая на 100 000 населения, ≥ 80 лет — 36,4. Несколько чаще болеют мужчины, нежели женщины [1]. Заболеваемость в странах Европы практически соответствует таковой в США: Германия (4,1 на 100 000) [4], Швеция (3,6 на 100 000) [5] и Франция (3,2 на 100 000) [6]. Точные данные по эпидемиологии МДС в России отсутствуют.

Клиническая картина и патогенез миелодиспластических синдромов

Клиническая картина МДС не имеет каких-либо специфических симптомов. Проявления болезни це-

ликом определяются количеством вовлеченных миелоидных линий и тяжестью цитопении. Чаще всего первым признаком МДС является анемия (80–85 % случаев), реже тромбоцитопения (35–40 %) и/или нейтропения (40 %) [7].

Поражение стволовой гемопоэтической клетки, лежащее в основе патогенеза МДС, является следствием каскада молекулярных событий, включающих непосредственное изменение генетического аппарата клетки и запуск специфического эпигенетического механизма — гиперметилирования ДНК. В результате последнего процесса происходит выключение работы большого количества генов, отвечающих за подавление опухолевого роста и дифференцировку нормальных клеток [8]. Как правило, МДС характеризуются избыточной пролиферативной активностью миелоидных клеток и повышением клеточности костного мозга. Парадоксальная ситуация сосуществования гиперклеточного костного мозга и цитопении в периферической крови объясняется ускорением апоптоза [9]. Несомненная роль в патогенезе МДС принадлежит дисфункции иммунной системы [10]. В частности, в случаях МДС, характеризующихся гипоклеточной морфологией костного мозга, накоплен ряд экспериментальных и клинических данных, подтверждающих опосредованное через иммунную систему повреждение гемопоэтических клеток-предшественников и изменений в клетках микроокружения стромы костного мозга [11, 12].

Классификации и прогностические системы

Постановка диагноза МДС предъявляет особые требования к качеству лабораторных исследований и включает оценку полного анализа крови с дифференциальным подсчетом клеток в мазке, аспирационную биопсию и трепанобиопсию костного мозга;

цитохимическое, иммунологическое и цитогенетическое исследование опухолевых клеток. В историческом аспекте все системы классификации МДС основывались на морфологии клеток и количестве бластных клеток в костном мозге.

Наиболее часто на практике используется морфологическая Франко-американо-британская классификация (FAB, 1982) [13] и классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008) [14]. Для выбора оптимальной терапии в соответствии с риском прогрессирования предложены специфические прогностические шкалы. В Международной прогностической балльной системе (International Prognostic Scoring System, IPSS) для определения групп риска во внимание принимается процент бластных клеток в костном мозге, наличие отдельных цитогенетических аномалий и в каком количестве ростков наблюдается цитопения в периферической крови (табл. 1) [15]. Прогностическая балльная система ВОЗ (WHO Classification-based Prognostic Scoring System, WPSS) является более продвинутой инструментом и учитывает морфологический вариант МДС, особенности кариотипа и потребность в гемотрансфузиях [16]. В 2012 г. была опубликована новая классификация IPSS, учитывающая большее количество цитогенетических aberrаций при МДС, изученных к настоящему времени [17].

Цели терапии и имеющиеся терапевтические опции в настоящий момент

Полное излечение МДС для большинства пациентов пока невозможно. Единственной терапевтической опцией, обладающей курабельным потенциалом, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК), которая, однако, выполняется лишь у небольшой когорты больных [7].

Таблица 1. Международная прогностическая балльная шкала (IPSS, 1997) для МДС (цитируется по [15])

Баллы:	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Бласты костного мозга, %	< 5	5–10	—	11–20	21–30
Кариотип*	Хороший	Промежуточный	Плохой	—	—
Цитопении**	0 или 1	2 или 3	—	—	—
*Цитогенетика: Хорошая — норма, 5q-, 20q-, -Y Промежуточная — ни плохая, ни хорошая Плохая — комплексные поломки (≥ 3), -7, 7q-			**Критерии цитопении: Нейтрофилы < 1,5 × 10 ⁹ /л Тромбоциты < 100 × 10 ⁹ /л Гемоглобин < 10 г/дл		
	Группы риска IPSS				
	Низкий	Промежуточный-1	Промежуточный-2	Высокий	
Сумма баллов	0	0,5–1,0	1,5–2,0	≥ 2,5	
Смерть от лейкоза, %	19	30	33		
Медиана времени до прогрессии в ОМЛ 25 % больных, годы	9,4	3,3	1,1	0,2	
Медиана ОВ, годы	5,7	3,5	1,2	0,4	

Таблица 2. Рекомендуемые препараты и схемы для лечения МДС

Препараты	Терапевтические режимы	Ссылки
Леналидомид (Ревлимид®)	10 мг/день р. о. постоянно	[22, 27]
Азациитидин (Вайдаза®)	75 мг/м ² 1 раз в день в/в или п/к в течение 7 дней. Минимум 4–6 циклов, которые повторяют каждые 4 нед	[22, 33, 35, 38]
Децитабин (Дакоген®)	15 мг/м ² в/в за 3 ч каждые 8 ч в течение 3 дней (9 инфузий за цикл). Минимум 4–6 циклов, которые повторяют каждые 6 нед	[22, 34]
	20 мг/м ² 1 раз в день в/в за 1 ч в течение 5 дней. Минимум 4–6 циклов, которые повторяют каждые 4 нед	[22, 41]

Это связано с преимущественно пожилым возрастом пациентов с МДС, наличием сопутствующей патологии, с токсичностью самой процедуры трансплантации и часто с недоступностью совместимого донора. Исходя из этого, целью лечения большинства больных с МДС является восстановление гематологических показателей, уменьшение тяжести клинических проявлений, снижение потребности в переливаниях компонентов крови, уменьшение риска трансформации в ОМЛ, увеличение общей выживаемости (ОВ) и улучшение качества жизни пациентов. За последние несколько лет произошел значительный прогресс в развитии методов

лечения МДС, не связанных с трансплантационными технологиями (табл. 2).

Выбор терапии для конкретного пациента определяется морфологическим вариантом заболевания, прогностической группой, возрастом и его общим состоянием [18]. Для пациентов с МДС низкого риска (низкий и промежуточный-1 риск по IPSS) одной из опций лечения рефрактерных анемий является назначение эритропоэзстимулирующих агентов, таких как эпоэтин альфа и дарбэпоэтин альфа (рис. 1). Частота ответа на эритропоэтины при МДС ниже, чем при других гемобластозах и в среднем составляет

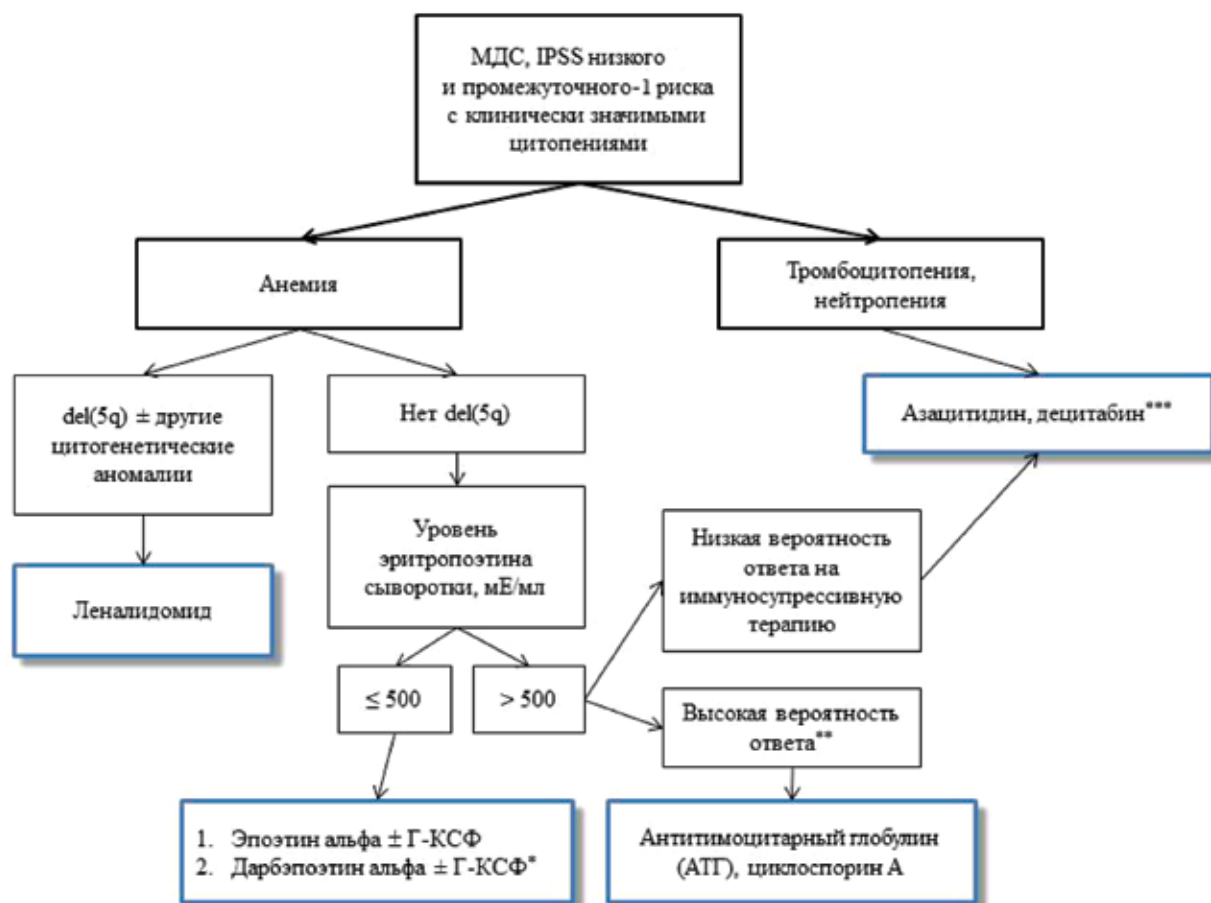


Рис. 1. Алгоритм принятия решения о выборе терапии у пациентов с МДС низкого риска в соответствии с текущими рекомендациями NCCN [22]: * – в случае отсутствия ответа на эритропоэзстимулирующие агенты пациенты могут рассматриваться в качестве кандидатов для иммуносупрессивной терапии (АТГ, циклоспорин А); ** – возраст младше 60 лет, уровень эндогенного эритропоэтина > 500 мЕ/мл, гипоклеточная морфология костного мозга, экспрессия антигена HLA-DR15 или обнаружения клона ПНГ; *** – пациентов, не ответивших на гипометилирующие агенты, следует рассматривать как кандидатов для АТГСК

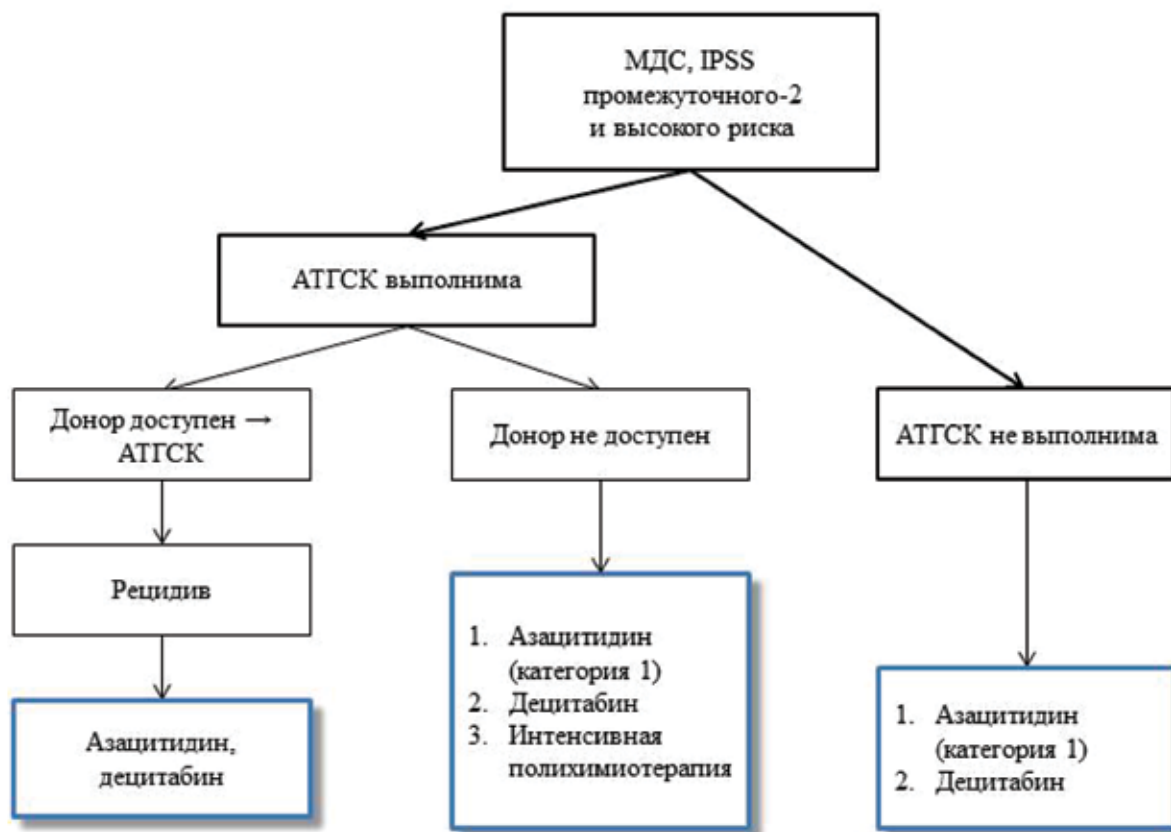


Рис. 2. Алгоритм принятия решения о выборе терапии у пациентов с МДС высокого риска в соответствии с текущими рекомендациями NCCN [22]

16–20 %. Прогностическим фактором хорошего ответа является низкий уровень эндогенного эритропоэтина (≤ 500 мЕ/мл) и отсутствие потребности в трансфузиях эритроцитарной массы [19]. Частота ответа на эритропоэтины увеличивается до 40 % при их комбинировании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) [20]. Иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным глобулином (АТГ) в комбинации с циклоспорином А или в монорежиме может рассматриваться в качестве эффективной опции для пациентов моложе 60 лет, с высоким уровнем эндогенного эритропоэтина (> 500 мЕ/мл), гипоклеточной морфологией костного мозга, в случае экспрессии антигена HLA-DR15 или обнаружения клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) [21, 22]. Иммуномодулятор леналидомид рекомендуется для терапии МДС, ассоциированного с $\text{del}(5q)$, и может применяться у пациентов с низкой вероятностью ответа на препараты эритропоэтинового ряда с Г-КСФ или без него на иммуносупрессивную терапию. Помимо этого, леналидомид может быть эффективным у больных, не ответивших на вышеперечисленные схемы терапии [22]. Для большинства пациентов единственным методом коррекции анемии остается трансфузионная терапия, которая, однако, может становиться причиной осложнений, вызванных избытком посттрансфузионного железа. Хелаторная терапия (дефе-

рон, дефероксамин, деферазирокс) является одним из важных компонентов поддерживающего лечения трансфузионно-зависимых больных с МДС [23].

Для пациентов с МДС высокого риска (промежуточный-2 и высокий риск по IPSS, 1997) интенсивная терапия с последующей АТГСК является приоритетным методом лечения (рис. 2). Для пациентов, которые не рассматриваются в качестве кандидатов для трансплантации, стандартом терапии являются гипометилирующие агенты (азациитидин, децитабин) и сопроводительная терапия для коррекции соответствующих симптомов заболевания [22]. Для части молодых пациентов, которым АТГСК не проводится вследствие отсутствия совместимого донора или технической недоступности самой процедуры, может проводиться интенсивная полихимиотерапия, как при ОМЛ [22].

Иммуномодулирующие препараты

Леналидомид относится к классу иммуномодулирующих препаратов (Immunomodulatory Drugs – ImiDs®) и обладает широким спектром иммуномодулирующей, противовоспалительной, цитостатической и антиангиогенной активностей [24]. Эффективность леналидомида при МДС тесно связана с кариотипом, поскольку объясняется прямым цитостатическим воздействием препарата на патологический клон клеток с $\text{del}(5q)$ и стимулирующим

эффектом в отношении нормальных эритроидных клеток [25, 26].

В мультицентровое исследование MDS-003 (II фаза) было включено 148 пациентов с зависимой от трансфузий анемией (потребность ≥ 2 единиц эритроцитарной массы за 8 недель), обусловленной МДС (низкий риск — 37 %, промежуточный-1 — 44 %, промежуточный-2 — 5 %, высокий — 14 %), ассоциированным с del(5q) с дополнительными цитогенетическими перестройками и без них [27]. Больных рандомизировали в соотношении 1:2 на один из 2 вариантов терапии: 1) леналидомид 10 мг/сут, 1–21 день, каждые 28 дней ($n = 46$) или 2) леналидомид 10 мг/сут постоянно ($n = 102$). Медиана времени до достижения ответа составила 4,6 (1–49) недель. Через 12 недель независимость от трансфузий была документирована у 67 % пациентов, а медиана прироста уровня гемоглобина составила 5,4 (1,1–11,4) г/дл. У 38 (45 %) из 85 пациентов, у которых удалось исследовать не менее 20 метафаз, документирован полный цитогенетический ответ (ПЦО), у 24 (28 %) из 85 — частичный (ЧЦО). Частота всех цитогенетических ответов не зависела от того, была ли del(5q) изолированной или она являлась частью комплексного кариотипа (75 % против 67 %; $p = 0,27$). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения (54,7 %) и тромбоцитопения (43,9 %). Оба исследованных режима не различались по эффективности и токсичности [27]. В 2005 г. леналидомид был одобрен Министерством по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве средства для лечения МДС низкого и промежуточного-1 риска с наличием изолированной или комбинированной с другими цитогенетическими аномалиями del(5q). Позднее, в феврале 2012 г., с аналогичными показаниями препарат был разрешен Европейским медицинским агентством для применения в странах Евросоюза. Рекомендуемая стартовая доза леналидомида для пациентов с МДС — 10 мг/сут (см. табл. 2).

В 2011 г. были опубликованы финальные результаты контролируемого исследования MDS-004 (III фаза) по оценке эффективности леналидомида у трансфузионно-зависимых пациентов ($n = 205$) с МДС (низкий и промежуточный-1 риск) с del(5q) [28]. Больных рандомизировали на 3 «рукава»: 1) леналидомид 10 мг/сут, 1–21 день, каждые 28 дней ($n = 69$); 2) леналидомид 5 мг/сут, 1–21 день, каждые 28 дней ($n = 69$) и 3) плацебо ($n = 67$). Независимость от трансфузий эритроцитарной массы была документирована в 56 %, 43 % и 6 % соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Частота цитогенетических ответов напрямую зависела от дозы леналидомида: 50 %, 25 % и 0 % соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Среди пациентов с исходным уровнем эндогенного эритропоэти-

на > 500 мЕ/мл леналидомид в дозе 10 мг был эффективнее, чем 5 мг (независимость от трансфузий — 76 % против 33 %; $p = 0,004$). Медиана времени до прогрессии в ОМЛ достигнута не была, а медиана ОВ не различалась между группами рандомизации. Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени была миелосупрессия и тромбозы глубоких вен. Нейтропения III–IV степени была отмечена у 75 % больных, получавших леналидомид 10 мг, у 74 % — 5 мг и у 15 %, получавших плацебо; тромбоцитопения III–IV степени у 41 %, 33 % и 1,5 % пациентов соответственно. Тромбозы глубоких вен возникли у 4 (6 %) пациентов, получавших леналидомид 10 мг, и у 1 (1 %) пациента, получавшего 5 мг.

При анализе независимых прогностических факторов по объединенным данным 2 исследований МДС-003 и МДС-004 выявлено положительное прогностическое значение в отношении возможности достижения независимости от трансфузий: 1) инициального числа тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 2,5; $p = 0,0008$) и 2) стартовой дозы леналидомида 10 мг против 5 мг (ОР = 1,1; $p < 0,0001$). Негативное прогностическое значение несет высокая исходная трансфузионная нагрузка (ОР = 0,8; $p < 0,0001$) и наличие дополнительных хромосомных aberrаций (ОР = 0,5; $p = 0,0197$) [29].

Гипометилирующие агенты

Гипометилирующие агенты азацитидин (5-азацитидин) и децитабин (5-аза-2'-деоксицитидин) представляют собой оригинальный класс химиотерапевтических препаратов, обладающих способностью специфически ингибировать фермент ДНК-метилтрансферазу, ответственную за метилирование вновь синтезированной ДНК [30, 31]. Под процессом метилирования ДНК подразумевают присоединение метильных групп к цитозину геномной ДНК с образованием 5-метилцитозина. Данное событие относится только к цитозину, за которым в цепочке ДНК следует гуанин (5'-CG-3'). Многие гены человека имеют специфические регионы (CpG-островки) с большим содержанием подобных CG-динуклеотидов. Результатом метилирования CpG-островков является подавление экспрессии соответствующих генов. Чрезмерное метилирование (гиперметилирование) ДНК лежит в основе патогенеза ряда онкологических заболеваний, в том числе МДС/ОМЛ [32]. В результате воздействия гипометилирующих агентов происходит обратное гипометилирование ДНК, реализуется работа генов-онкосупрессоров и, в конечном итоге, восстанавливается нормальный фенотип малигнизированных клеток [30, 31].

Азацитидин и децитабин зарегистрированы FDA для клинического применения соответственно в 2004 и 2006 гг. и рассматриваются в качестве малотоксичных низкоинтенсивных методов лечения МДС. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 2012), как азацитидин, так и децитабин по-

казаны для лечения всех морфологических вариантов МДС по классификации FAB, включая рефрактерную анемию (РА), рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами (РАКС), рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ), рефрактерную анемию с избытком бластов в трансформации (РАИБ-Т) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) (рис. 1, 2). Для МДС низкого и промежуточного-1 риска по IPSS оба препарата рекомендуются: 1) для пациентов с клинически значимой нейтропенией и/или тромбоцитопенией; 2) в ситуациях низкой вероятности ответа на препараты эритропоэтинового ряда в комбинации с Г-КСФ или монорежиме (уровень эндогенного эритропоэтина > 500 мЕ/мл) и на иммуносупрессивную терапию (АТГ, циклоспорин А) [22].

В отношении пациентов с МДС промежуточного-2 и высокого риска по IPSS, которым не представляется возможным выполнение АТГСК, применение азацитидина и децитабина имеет доказанное клиническое преимущество по сравнению с лучшей сопроводительной терапией (ЛСТ) и стандартными нетрансплантационными методами химиотерапии [33, 34]. По данным исследования AZA-001, преимущество азацитидина по сравнению со стандартными терапевтическими подходами заключается в улучшении ключевого показателя — ОВ [35]. Применение децитабина ассоциируется с увеличением выживаемости, свободной от прогрессирования (ВСП), и медианы времени до трансформации в ОМЛ, но, в конечном счете, не влияет на ОВ [35, 36]. Доказательная база исследования AZA-001 позволила в обновленных рекомендациях NCCN рассматривать азацитидин в качестве предпочтительного метода лечения (категория доказательности I) [22].

Азацитидин

В исследование CALGB (Cancer and Leukemia Groupe B) 9221 был включен 191 пациент (медиана возраста 68 (31–92) лет) с МДС всех групп риска [37]. В протоколе участвовали пациенты со всеми морфологическими вариантами МДС по классификации FAB: РА — 37, РАКС — 8, РАИБ — 66, РАИБ-Т — 45, ХММЛ — 14. Двадцать случаев после референтного пересмотра были переквалифицированы в ОМЛ. Больных рандомизировали на получение либо азацитидина в дозе 75 мг/м^2 подкожно в течение 7 дней не менее четырех 28-дневных циклов ($n = 99$), либо ЛСТ в течение 4 месяцев ($n = 92$), после чего пациенты, по-прежнему удовлетворявшие инициальным критериям включения, могли перейти на терапию азацитидином ($n = 49$). В группе азацитидина 60 (60 %) больных ответили на терапию: полная ремиссия (ПР) — 7 %, частичная ремиссия (ЧР) — 16 %, гематологическое улучшение (ГУ) — 37 %. В группе традиционной терапии лишь 5 % достигли ГУ. Медиана времени до достижения первого и наилучшего ответа составила 64 и 93 дня. Прогрессирование в ОМЛ, как первое неблагоприятное событие, име-

ло место в 15 % случаев при терапии азацитидином, против 38 % при традиционном лечении ($p = 0,001$). Применение азацитидина пролонгировало время до трансформации в ОМЛ (21 мес против 13 мес; $p = 0,007$). Поскольку по условиям протокола по истечении первых 4 месяцев пациенты из группы ЛСТ могли получать азацитидин, не было разницы в ОВ (медиана 20 мес против 14 мес; $p = 0,10$).

В 2009 г. были опубликованы окончательные результаты исследования III фазы AZA-001, в которое было включено 358 пациентов (медиана возраста 69 (38–88) лет) с МДС преимущественно промежуточного-2 (43 %) и высокого риска (46 %) по IPSS [35]. Дизайн протокола предусматривал рандомизацию пациентов на терапию азацитидином в дозе 75 мг/м^2 подкожно в течение 7 дней в виде 28-дневных циклов ($n = 179$) и один из 3 методов традиционного лечения ($n = 179$). Выбор варианта традиционной терапии предоставляли лечащему врачу до процедуры рандомизации, отражая условия обычной клинической практики: 105 (59 %) — ЛСТ; 49 (27 %) — низкие дозы цитарабина (20 мг/м^2 в течение 14 дней каждые 28 дней) и 25 (14 %) — интенсивная терапия по схеме «7+3». Высокий риск имели 95 % больных: РАИБ — 58 %, РАИБ-Т/ОМЛ (ВОЗ) — 34 %, ХММЛ — 3 %, другие варианты — 5 %. Медиана количества полученных циклов терапии для азацитидина составила 9, для низкодозного цитарабина — 4.

Применение азацитидина ассоциировалось с лучшей медианой ОВ по сравнению с традиционной терапией (24,5 мес против 15,0 мес; $p = 0,0001$): двухлетняя ОВ составила 50,8 % и 26,2 % соответственно ($p < 0,0001$). Преимущество азацитидина оказалось неоспоримым по сравнению с каждым из 3 методов традиционной терапии, рассматриваемых отдельно (рис. 3).

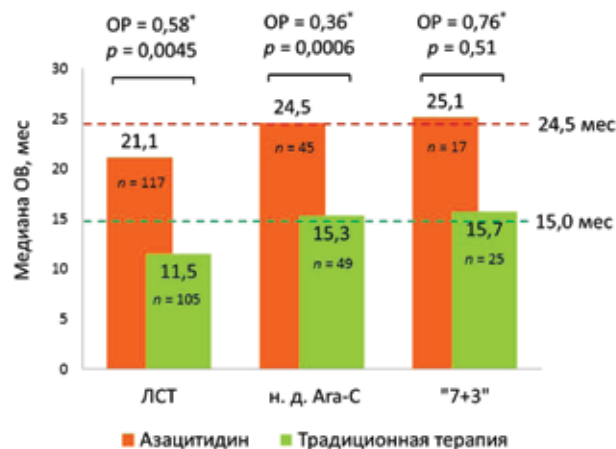


Рис. 3. Азацитидин улучшает ОВ больных с МДС по сравнению со всеми традиционными методами нетрансплантационного лечения (цитируется по [35]): н. д. Ara-C — низкие дозы цитарабина; * — больные стратифицированы на сбалансированные группы по ECOG, уровням лактатдегидрогеназы и гемоглобина, количеству трансфузий эритроцитарной массы, наличию T/del(7q)

Азациитидин был эффективнее у пациентов с неблагоприятными цитогенетическими абберациями $-7/\text{del}(7q)$: медиана ОВ 13,1 мес против 4,6 мес ($p = 0,0017$). Медиана времени до трансформации в ОМЛ также была лучше при использовании азациитидина (17,8 мес против 11,5 мес; $p < 0,0001$). Гематологического улучшения достигли 49 % против 29 % ($p < 0,0001$), ПР – 17 % против 8 % ($p = 0,015$) и ЧР – 12 % против 4 % ($p = 0,0094$). Независимыми от трансфузий в процессе лечения стали 50 (45,0 %) из 111 ранее нуждавшихся в них пациентов в группе азациитидина против 13 (11,4 %) из 114 на традиционной терапии ($p < 0,0001$) [35]. Несмотря на то, что 91 % пациентов достигли ответа в пределах первых 6 циклов терапии, длительная терапия азациитидином сопровождалась дальнейшим улучшением качества ответа у 48 % больных. Наилучший ответ у 92 % ответивших пациентов был получен в пределах 12 циклов [38]. Процесс гиперметилирования при МДС является постоянным, поэтому лечение гипометилирующими агентами оптимально продолжать вплоть до начала прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности [35].

Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени в группе азациитидина были периферические цитопении, однако не было никаких различий по сравнению с низкими дозами цитабина и схемой «7 + 3». Среди негематологических побочных эффектов частыми были реакции в месте инъекции азациитидина, тошнота, рвота, диарея и слабость, в большинстве случаев не выходявшие за пределы I–II степени токсичности [35].

Хорошая переносимость азациитидина послужила поводом для исследования альтернативных режимов дозирования, ориентированных на амбулаторное применение [39]. С этой целью 151 пациент с МДС (РА/РАКС/ХММЛ – 63 %, РАИБ – 30 %) был рандомизирован на одну из следующих схем терапии: 1) азациитидин 75 мг/м² в течение 5 дней, затем после 2-дневного перерыва еще 2 дня терапии в той же дозе (группа 5–2–2); 2) азациитидин 50 мг/м² в течение 5 дней, затем после 2-дневного перерыва еще 5 дней терапии в той же дозе (группа 5–2–5) и 3) азациитидин 75 мг/м² в течение 5 дней (группа 5). Гематологического улучшения достигли 44 %, 45 % и 56 % пациентов, а частота побочных эффектов III–IV степени составила 84 %, 77 % и 58 % соответственно. Независимость от трансфузий документирована у 50 %, 55 % и 64 % предварительно нуждавшихся в заместительной терапии пациентов. Последняя схема оказалась наиболее эффективной и может обсуждаться в амбулаторной практике.

Оральная форма азациитидина, синтезированная в виде пролекарства 2',3',5'-триацетил-5 азациитидина, которая обладает высокой стабильностью, хорошей биодоступностью и более длительным периодом полувыведения по сравнению с подкожным введе-

нием, проходит сейчас II–III фазы клинических исследований [40].

Децитабин

В регистрационное исследование III фазы, проведенное в Северной Америке, было включено 170 пациентов (медиана возраста 70 (30–85) лет) с МДС (промежуточный-1 – 44, промежуточный-2 – 74, высокий риск – 44), которых рандомизировали на получение децитабина ($n = 89$) или ЛСТ ($n = 81$) [34]. Децитабин назначали в дозе 15 мг/м² в виде 3-часовой инфузии 3 раза в сут в течение 3 дней (схема 3 × 3). Циклы терапии повторяли каждые 6 недель. Медиана продолжительности лечения децитабином составила 3 цикла (от 0 до 9). ПР и ЧР достигли 9 % и 8 % пациентов в группе децитабина соответственно, чего не было зарегистрировано на ЛСТ ($p < 0,001$). Полный цитогенетический ответ был документирован в 35 % и 10 % случаев соответственно. Медиана продолжительности гематологического ответа на децитабин составила 10,3 мес и ассоциировалась с независимостью от гемотрансфузий. Медиана времени до трансформации в ОМЛ или смерти для пациентов промежуточного-2 и высокого риска по IPSS была лучше в группе децитабина по сравнению с ЛСТ (12,0 мес против 6,8 мес; $p = 0,03$), однако преимущества в отношении ОВ получено не было (медиана ОВ – 14,0 мес против 14,9 мес; $p = 0,636$).

В 2011 г. группа по исследованию лейкозов EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) и Германская группа по изучению МДС представили результаты Европейского многоцентрового сравнительного исследования III фазы по оценке эффективности децитабина по сравнению с ЛСТ [36]. В протокол было включено 233 пациента (медиана возраста 70 (60–90) лет) со всеми морфологическими вариантами МДС по классификации FAB преимущественно промежуточного-2 (55 %) и высокого (37 %) риска по IPSS. Децитабин назначался в дозе 15 мг/м² в виде 4-часовой инфузии каждые 8 часов в течение 3 дней. Согласно условиям протокола больные получали 8 циклов терапии, если они не достигли ПР, или 10 – если ее достигли. Циклы повторяли каждые 6 недель. Применение децитабина сопровождалось значимым улучшением ВСП (медиана – 6,6 мес против 3,0 мес; $p = 0,004$) и снижением риска трансформации в ОМЛ в течение первого года (22 % против 33 %; $p = 0,036$). Вместе с тем не было получено улучшения ни в отношении ОВ (медиана 10,1 мес против 8,5 мес; $p = 0,38$), ни в отношении времени до трансформации в ОМЛ (медиана 8,8 мес против 6,1 мес; $p = 0,24$). ПР на терапии децитабином была получена у 13 %, ЧР – у 6 %, ГУ – у 15 % больных против 0 %, 0 % и 2 % на ЛСТ. Фебрильная нейтропения (децитабин – 25 %, ЛСТ – 7 %) и инфекционные осложнения (58 % и 50 %) были самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени. Лечение де-

цитабином ассоциировалось со значимым улучшением качества жизни пациентов.

Альтернативной разрешенной схемой применения децитабина является его назначение в дозе 20 мг/м² 1 раз в день в виде внутривенной однократной инфузии в течение 5 дней (см. табл. 2) [41]. В представленном исследовании взрослые пациенты с МДС ($n = 77$) или ХММЛ ($n = 18$) рандомизировались на один из трех режимов терапии децитабином: 1) 20 мг/м² внутривенно в течение 5 дней; 2) 20 мг/м² подкожно в течение 5 дней и 3) 10 мг/м² внутривенно в течение 10 дней. Наилучшая активность была зарегистрирована для первого режима терапии: частота ПР — 39 %, 21 % и 24 % соответственно ($p < 0,05$).

Терапевтические перспективы

Наличие множественных генетических и эпигенетических механизмов, лежащих в основе патогенеза МДС, позволяет надеяться, что использование комбинаций нескольких препаратов с разными точками приложения может оказаться эффективным. В частности, уже опубликованы результаты ряда исследований I–II фазы по комбинированному использованию гипометилирующих агентов с другими препаратами, продемонстрировавшими эффективность при МДС (табл. 3).

В 2010 г. были опубликованы результаты американского исследования I фазы комбинированного использования азацитидина и леналидомида у пациентов с МДС высокого риска [42]. Терапия хорошо переносилась, не было выявлено дозолимитирующей токсичности. В работе исследовано несколько режимов дозирования азацитидина (75 мг/м² в 1–5-й дни и 50 мг/м² в 1–5-й + 8–12-й дни) и леналидомида (5 и 10 мг/день в течение 14 и 21 дня). На терапию ответили 12 (67 %) из 18 пациентов, в том числе 8 (44 %) достигли ПР. Значимой токсичностью III–IV степени были эпизоды фебрильной нейтропении у 2 пациентов. Позднее схожие результаты были

представлены германской группой по исследованию МДС. В немецкое исследование было включено 20 пациентов (медиана возраста 69 лет) с МДС высокого риска ($n = 14$) и ОМЛ ($n = 6$) с подтвержденной del(5q), которые получали сперва азацитидин в дозе 75 мг/м² с 1-го по 5-й день, а затем леналидомид в наращиваемой с 10 до 25 мг дозе с 6-го по 19-й день [43]. Часть пациентов до включения в протокол уже получала лечение: традиционную индукционную химиотерапию — 1, АТГСК — 3, азацитидин — 6 и леналидомид — 2. Ответ на комбинацию азацитидина и леналидомида был оценен у 19 пациентов: ПР констатирована в 2 случаях, костномозговая ПР — в 2, ЧР — в 1 и ГУ — в 1 случае. У 7 (36 %) больных был диагностирован цитогенетический ответ, в том числе в 3 случаях полный. Исследователи сделали вывод о высокой эффективности данной комбинации у пациентов с МДС высокого риска и ОМЛ, ассоциированных с del(5q).

Этанерцепт — растворимый рецептор фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), который действует как его конкурентный ингибитор. Принимая во внимание, что сам по себе ФНО- α является цитокином, способным угнетать нормальный гемопоэз при ряде гемобластозов, возникла гипотеза, что, комбинируя азацитидин с этанерцептом, можно уменьшить выраженность миелосупрессии за счет протекции неопухолевых клеток костного мозга. В исследовании II фазы было включено 32 пациента с ХММЛ и МДС высокого риска [44]. Через 3 мес объективный ответ был получен у 23 (72 %) пациентов, к 12 месяцам ПР была документирована у 11 пациентов, ПЦО — у 4. Исходная гипотеза не работала, так, всем больным пришлось редуцировать дозы препаратов вследствие миелотоксичности, но несмотря на это ответ на терапию оказался весьма длительным. Медиана продолжительности ответа к 2 годам наблюдения достигнута не была.

Воринонат — препарат из группы ингибиторов гистондеацетилаз, продемонстрировавший противо-

Таблица 3. Комбинация азацитидина с другими препаратами

Комбинации	Пациенты и методы	Все ответы	ПР	ЦО	Ссылки
Азацитидин + леналидомид (I фаза)	МДС высокого риска, $n = 18$	67 % (12/18)	44 % (8/18)	н. д.	42
Азацитидин + леналидомид (I фаза)	Предлеченные пациенты с МДС высокого риска и ОМЛ с del(5q), $n = 20$	36 % (6/19)	11 % (2/19)	16 % (3/19)	43
Азацитидин + этанерцепт (II фаза)	ХММЛ, МДС высокого риска, $n = 32$	72 % (23/32)	34 % (11/32)	13 % 4/32	44
Азацитидин + воринонат (I фаза)	МДС, ОМЛ, $n = 20$	82 % (9/11)	45 % (5/11)	н. д.	46
Азацитидин + гемтузумаб + гидроксимочевина (II фаза)	МДС высокого риска, ОМЛ у пожилых, $n = 20$	70 % (14/20)	55 % (11/20)	н. д.	47

Примечание: ЦО — цитогенетический ответ, н. д. — нет данных.

опухолевую активность у пациентов с МДС и ОМЛ [45]. Комбинация азациитидина и вориностата представляется перспективной, поскольку существует определенный синергизм в точках их приложения. Ингибиторы гистондеацетилаз вызывают гиперацетилирование гистонов, активацию транскрипции и, по некоторым данным, гипометилирование ДНК. В исследование I фазы было включено 20 пациентов (медиана возраста 68 лет) с МДС и ОМЛ [46]. Из 11 оцененных пациентов ответили на терапию 9 (82 %): ПР – 5, костномозговая ПР – 1, ГУ – 3. Никаких нежелательных явлений III–IV степени зарегистрировано не было.

Комбинация гипометилирующих агентов с моноклональными антителами, в частности с гемтузумаб озогамидином (антитела к миелоидному антигену CD33), является еще одной из возможных будущих терапевтических опций. В настоящее время доступны данные по небольшому исследованию II фазы, касающиеся комбинированного использования гидроксимочевины, азациитидина и гемтузумаб озогамидина у пожилых пациентов с МДС высокого риска

и ОМЛ ($n = 20$, медиана возраста 76 лет) [47]. Одиннадцать (55 %) из 20 пациентов достигли ПР и еще 3 (15 %) – костномозговой ПР. Медиана продолжительности ремиссии составила 8 мес, ОВ – 10 мес. Токсичность комбинации была приемлемой и лишь 1 пациент умер в начале терапии от прогрессии заболевания.

На сегодняшний день лечение МДС по-прежнему представляет сложную и далеко нерешенную проблему. Эффективность традиционной химиотерапии ограничена, а АТГСК является методом выбора лишь для небольшой когорты пациентов. Соотношение пользы и вреда не всегда складывается в пользу АТГСК, если принимать во внимание риск рецидива после данной терапии и опасность развития тяжелых посттрансплантационных реакций. Ключевым терапевтическим достижением последних лет стало открытие противоопухолевых эффектов леналидомида при МДС низкого риска с $\text{del}(5q)$ и гипометилирующих агентов азациитидина и децитабина при МДС высокого риска. Создание новых программ лечения на основе данных препаратов, по всей видимости, представляет собой ближайшую перспективу терапии МДС/ОМЛ.

Л и т е р а т у р а

1. Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T. 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.
2. Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Миелодиспластический синдром. *Клин геронтол* 2009;15(3):33–46.
3. Sekeres M.A. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(1):57–63.
4. Aul C., Gattermann N., Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992;82(2):358–67.
5. Rådlund A., Thiede T., Hansen S. et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol* 1995;54(3):153–6.
6. Maynadié M., Vèrret C., Moskovtchenko P. et al. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer* 1996;74(2):288–90.
7. Steensma D.P., Tefferi A. Risk-based management of myelodysplastic syndrome. *Oncology (Williston Park)* 2007;21(1):43–54.
8. Hopfer O., Komor M., Koehler I.S. et al. DNA methylation profiling of myelodysplastic syndrome hematopoietic progenitor cells during *in vitro* lineage-specific differentiation. *Exp Hematol* 2007;35(5):712–23.
9. Владимирская Е.Б., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Апоптоз и его роль в развитии опухолевого роста. *Гематол и трансфузиол* 1997;42(5):4–9.
10. Epperson D.E., Nakamura R., Sauntharajah Y. et al. Oligoclonal T-cell expansion in myelodysplastic syndrome: evidence for an autoimmune process. *Leuk Res* 2001;25(12):1075–83.
11. Sloand E.M. Hypocellular myelodysplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(2):347–60.
12. Calado R.T. Immunologic aspects of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Semin Oncol* 2011;38(5):667–72.
13. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51(2):189–99.
14. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937–51.
15. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079–88.
16. Malcovati L., Germing U., Kuendgen A. et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3503–10.
17. Schanz J., Tüchler H., Solé F. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30(8):820–9.
18. Al-Ameri A., Cherry M., Garcia-Manero G., Quintás-Cardama A. Standard therapy for patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(4):303–13.
19. Hellström-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G. et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120(6):1037–46.
20. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl 8):45–54.
21. Passweg J.R., Giagounidis A.A., Simcock M. et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing

- antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011;29(3):303–9.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Myelodysplastic Syndromes v 1.2012. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf. Accessed March 9, 2012.
23. Грицаев С.В., Зотова И.И., Кострома И.И. и соавт. Миелодиспластический синдром и хелаторная терапия. *Фарматека* 2011;17(230):48–52.
24. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематол* 2010;1:21–31.
25. Raza A., Reeves J.A., Feldman E.J. et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111(1):86–93.
26. Sekeres M.A., Maciejewski J.P., Giagounidis A.A. et al. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5943–9.
27. List A., Dewald G., Bennett J. et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355(14):1456–65.
28. Fenaux P., Giagounidis A., Selleslag D. et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118(14):3765–76.
29. List A.F., Giagounidis A., Backstrom J.T. et al. Early lenalidomide (LEN) dose intensity and durable RBC-transfusion independence (RBC-TI) in patients (pts) with low-/int-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) and del5q. 2011 ASCO Annual Meeting, Chicago, USA, 3–7 June 2011. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl); abstr. 6522.
30. Creusot F., Acs G., Christman J. Inhibition of DNA methyltransferase and induction of Friend erythroleukemia cell differentiation by 5-azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine. *J Biol Chem* 1982;257(4):2041–8.
31. Christman J., Mendelsohn N., Herzog D. et al. Effect of 5-azacytidine on differentiation and DNA methylation in human promyelocytic leukemia cells (HL-60). *Cancer Res* 1983;43(2):763–9.
32. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008;358(11):1148–59.
33. Silverman L.R., McKenzie D.R., Peterson B.L. et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3895–903.
34. Kantarjian H., Issa J.P., Rosenfeld C.S. et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106(8):1794–803.
35. Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):223–32.
36. Lübbert M., Suciu S., Baila L. et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(15):1987–96.
37. Silverman L.R., Demakos E.P., Peterson B.L. et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2429–40.
38. Silverman L.R., Fenaux P., Mufti G.J. et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011;117(12):2697–702.
39. Lyons R.M., Cosgriff T.M., Modi S.S. et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1850–6.
40. Ziemba A., Hayes E., Freeman B.B. et al. Development of an oral form of azacitidine: 2'3'5'-triacetyl-5-azacytidine. *Chemother Res Pract* 2011;2011:965826.
41. Kantarjian H., Oki Y., Garcia-Manero G. et al. Results of a randomized study of three schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007;109(1):52–7.
42. Sekeres M.A., List A.F., Cuthbertson D. et al. Phase I combination trial of lenalidomide and azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2253–8.
43. Platzbecker U., Ganster C., Neesen J. et al. Safety and efficacy of a combination of 5-azacitidine followed by lenalidomide in high-risk MDS or AML patients with del(5q) cytogenetic abnormalities – results of the "AZALE" trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011. *Blood* 2011;118:3799.
44. Scott B.L., Ramakrishnan A., Storer B. et al. Prolonged responses in patients with MDS and CMML treated with azacitidine and etanercept. *Br J Haematol* 2010;148(6):944–7.
45. Garcia-Manero G., Yang H., Bueso-Ramos C. et al. Phase I study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid [SAHA]) in patients with advanced leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2008;111(3):1060–6.
46. Silverman L.R., Verma A., Odchimar-Reissig R. et al. A phase I/II study of vorinostat, an oral histone deacetylase inhibitor, in combination with azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). Initial results of the phase I trial: A New York Cancer Consortium. 2008 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2008;26(15S):7000.
47. Nand S., Godwin J., Smith S. et al. Hydroxyurea, azacitidine and gemtuzumab ozogamicin therapy in patients with previously untreated non-M3 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes in the elderly: results from a pilot trial. *Leuk Lymphoma* 2008;49(11):2141–7.

К 80-летию со дня рождения профессора Аркадия Фроимовича Бухны

А.Ф. Бухны родился в Одессе, в семье врачей. В 1956 г. окончил с отличием педиатрический факультет 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова, где с 3-го курса увлекался детской хирургией, активно работал в студенческом научном кружке под руководством С.Я. Долецкого. После окончания института в течение 4 лет работал в Московской области хирургом в крупной больнице, где организовал прием детей с хирургическими заболеваниями и амбулаторный кабинет долечивания, проявив хорошие организаторские способности, отличавшие всю его последующую деятельность. В дальнейшем он работал хирургом, заместителем главного врача по хирургии (главным хирургом) Московской детской городской клинической больницы № 1 (Морозовской), где началась его многолетняя многогранная плодотворная деятельность в области детской онкологии.

В 1964 г. Аркадий Фроимович защитил кандидатскую диссертацию «Повреждения эпифизарных зон костей голени у детей», выполненную под руководством профессоров М.В. Волкова и Н.Г. Дамье. Это исследование послужило основой для монографии «Повреждения эпифизарных зон костей у детей» (1973), не потерявшей своей актуальности до настоящего времени.

В Морозовской больнице функционировало организованное в 1962 г. профессором Л.А. Дурновым первое в СССР детское онкологическое отделение, которое в 1965 г. стало базой Института экспериментальной и клинической онкологии (ныне РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН), в котором Аркадий Фроимович на-



24 августа 2012 г. исполняется 80 лет со дня рождения известного российского ученого, заслуженного врача РФ, главного детского онколога г. Москвы (1970–1993) и РСФСР (1989–1991), доктора медицинских наук, профессора Аркадия Фроимовича Бухны.

чал заниматься научной разработкой актуальной проблемы – комплексной диагностикой и лечением забрюшинных внеорганных опухолей. В 1974 г. он успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Внепочечные забрюшинные опухоли у детей».

Профессор Бухны внес основной вклад в организацию системы специализированной помощи детям с онкологическими заболеваниями в Москве и в Российской Федерации. В результате его многолетней деятельности на посту главного детского онколога Горздрава г. Москвы (1970–1993) и проделанной большой организационно-методической работе была создана и четко функционирует в настоящее время городская онкопедиат-

рическая служба с детским канцер-регістром, первым в СССР (1977 г.). Канцер-регістр стал основой исследований в области статистики и эпидемиологии злокачественных новообразований у детей.

В 1982 г. приказом министра здравоохранения СССР за многолетнюю плодотворную деятельность по организации в г. Москве специализированной помощи детям с онкологическими заболеваниями и в связи с 50-летием со дня рождения Аркадий Фроимович награжден значком «Отличник здравоохранения СССР».

В 1988 г. по инициативе профессора Бухны в НИИ детской онкологии Онкоцентра был открыт первый в стране дневной стационар для проведения амбулаторного лечения детей со злокачественными опухолями.

С 1976 по 1991 г. Аркадий Фроимович был Ученым секретарем Проблемной комиссии по детской онкологии при АМН СССР. Под его руководством готовились и проводились ежегодные тематические заседания комиссии в различных республиках СССР; проведены научные симпозиумы и конференции в Ленинграде, Перми, Москве, Ростове-на-Дону, Ташкенте, Тбилиси, Кемерово, Нижнем Новгороде. В качестве куратора проблемы «Нейробластома» раздела «Медицина» СЭВ профессор А.Ф. Бухны разработал программу «Комплексная диагностика и лечение нейробластом у детей», утвержденную в 1986 г. на Генеральной сессии председателей комиссий по детской онкологии стран-участниц СЭВ в Варшаве.

В 1989–1991 гг. Аркадий Фроимович в качестве главного детского

онколога Министерства здравоохранения РСФСР провел огромную организационно-методическую работу в различных регионах страны. Согласно разработанному им плану, в 47 городах и регионах России группой специалистов НИИДО ОНЦ АМН СССР проведены 2–3-дневные выездные школы по детской онкологии для педиатров, детских хирургов, отоларингологов и других специалистов региона. В рамках Школы проводилось организационное совещание в администрации региона с участием руководителей Облздравотдела, главного педиатра и других специалистов, на котором анализировали состояние онкопедиатрической службы в регионе. После этих совещаний во многих регионах были изданы приказы по организации (или совершенствованию) специализированной помощи детям с онкологическими заболеваниями.

С октября 1991 г. и до отъезда в США в 1997 г. профессор Бухны руководил онкологическим отделом НИИ детской гематологии Минздрава РФ (ныне ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ). Под его руководством разработана первая в России программа химиотерапии опухолей ЦНС. Значительный организационно-методический и научно-клинический опыт этой работы внедрен в ряде регионов России и обобщен в большом числе публикаций и в 2 диссертациях, выполненных под его руко-

водством (О.Г. Желудкова (1998); Б.В. Холодов (1999)).

Аркадий Фроимович внес весомый вклад в решение еще одной актуальной для отечественной онкопедиатрии проблемы – развитие комплексной реабилитации детей с онкологическими заболеваниями. На базе открытого в 1992 г. в республиканском санатории «Русское поле» детского реабилитационного отделения под его руководством были разработаны и внедрены в практику организационно-методические принципы реабилитации и санаторно-курортного лечения детей со злокачественными новообразованиями в период ремиссии.

Опыт работы реабилитационного отделения позволил уточнить оптимальный период пребывания пациентов и их родителей в санатории, показания и противопоказания к отдельным видам реабилитации, разработать критерии эффективности лечения, уточнить противопоказания для направления в санаторий. Результаты этой работы, опубликованные в научной печати и обобщенные в 3 диссертациях, послужили основой для дальнейшего развития системы реабилитации детей со злокачественными новообразованиями в России.

Научная работа и организационно-методическая деятельность профессора Бухны отражены в многочисленных публикациях (около 400) по актуальным вопросам детской онкологии, детской хирургии, детской

травматологии и в 5 монографиях: «Первая помощь при травмах у детей» (1968), «Опухоли забрюшинного пространства и брюшной полости у детей» (в соавт.) (1972), «Повреждения эпифизарных зон костей у детей» (1973), «Педиатрическая онкология» (1978), «Метастатические опухоли костей у детей» (1997).

Под руководством профессора Бухны защищены 13 кандидатских и 1 докторская диссертация по различным проблемам детской онкологии.

Аркадия Фроимовича Бухны как врача, ученого, организатора науки отличают высокий профессионализм, творческий подход к решению самых сложных задач, гуманизм, ответственность, колоссальная работоспособность.

В 1997 г. профессор Бухны переехал в США и продолжает поддерживать тесные научные связи со своими коллегами и учениками. В течение 3 лет он работал в качестве волонтера в онкогематологическом отделе Детского медицинского центра Южной Калифорнии в Лос-Анджелесе. С 2000 г. совместно с М.А. Бялик (Бостон, США) Аркадий Фроимович в качестве медицинского директора осуществляет проект «Palliative Care Initiative for Russia». Его цель – разработка принципов организации в России системы паллиативной помощи детям с онкологическими и другими тяжелыми заболеваниями; по этой теме им опубликована серия статей в российских и зарубежных журналах.

Друзья, коллеги, многочисленные ученики поздравляют Аркадия Фроимовича Бухны с юбилеем, желают ему крепкого здоровья и творческого долголетия!

Информационное сообщение о проведении XVII Конгресса Европейской гематологической ассоциации (ЕНА)

14–17 июня 2012 г. в Амстердаме проходил XVII Конгресс Европейской гематологической ассоциации (ЕНА).

Более 9000 участников из различных стран присутствовали на семинарах и симпозиумах этого ежегодного форума специалистов, работающих в различных областях гематологии

Традиционно Конгресс начинался с образовательных сессий, встреч с экспертами и дебатов, на которых эксперты знакомили слушателей с современными стандартами, а также с новыми достижениями, претендующими на роль перспективных в диагностике и лечении гематологических заболеваний. Показательно, что более половины докладов и обсуждений были посвящены проблемам, которые не являются чисто гематологическими, но тем патологиям, которые в понимании подавляющего большинства ведущих специалистов обозначены как онкогематологические, — острым и хроническим лейкозиям, широкому спектру лимфом, миеломной болезни. Очень интересны были сессии, включавшие сообщения о последних достижениях в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, высоких лабораторных технологиях и таргетной терапии. Российское сообщество было представлено большой группой ученых и практических врачей, в основном слушателей или авторов абстрактов. Единственное значимое сообщение было сделано Г. Цауrom от имени участников мультицентрового исследования по лечению младенческого ОЛЛ (дети до 1 года жизни) по оригинальному отечественному протоколу MLL-BABY (руководитель исследования Л.Г. Фечина, Екатеринбург).

Среди клинических работ, заслуживавших, по мнению организаторов конференции, наибольшего внимания, оказались результаты исследований Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG HD15), показавшие возможность сокращения с 8 до 6 количества курсов химиотерапии BEACOPP эскалированный у пациентов с распространенными стадиями этого заболевания и отказ от лучевой терапии при негативных данных ПЭТ-исследования. Результаты редуцированной схемы лечения оказались значимо лучше по частоте долговременного контроля опухоли (89,3 % против 84,4 %) и общей выживаемости (94,5 % против 91,9 %). Это было отчасти обусловлено снижением смертности и частоты развития вторичных злокачественных новообразований в группе с меньшим числом циклов химиотерапии (0,8 % против 2,1 % и 0,7 % против 1,8 % соответственно). Кроме того, ПЭТ-регулируемое проведение лучевой терапии позволило су-

щественно сократить число облучаемых больных — 11 % в исследовании HD15 против 70 % — в HD9 при сопоставимых результатах выживаемости без лимфомы. Авторы считают, что 6 циклов эскалированной химиотерапии BEACOPP являются терапией выбора для больных с продвинутыми стадиями лимфомы Ходжкина и что негативное ПЭТ-исследование после химиотерапии может определять обоснованность отказа от дополнительной лучевой терапии в этой ситуации.

Макс Топп из университета Вюрцбурга представил результаты исследования II фазы (MT103-206) с анализом эффективности и безопасности биспецифического (CD19 и CD3) моноклонального антитела блинатумомаба у взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-лимфоцитов с рецидивами после стандартного начального лечения или аллогенной трансплантации стволовых клеток. Пациенты получали блинатумомаб в течение 28 дней и затем 6-недельными курсами с 2-недельным перерывом суммарно до 5 циклов лечения. Препарат вводился непрерывно внутривенно в начальной дозе 5 или 15 мкг/м² в день с увеличением дозы до 30 мкг/м². Первичными критериями эффективности была частота достижения полных ремиссий (CR) и полных ремиссий с частичным гематологическим восстановлением (CRh*). Вторичные критерии эффекта включали частоту достижения молекулярного ответа, медиану длительности ремиссии и общей выживаемости. Все 36 больных были оценены на предмет эффективности и безопасности. Двадцать шесть (72 %) из 36 пациентов, получившие все запланированные введения блинатумомаба, достигли CR/CRh*. Все пациенты, кроме двух, достигли молекулярного ответа, т. е. у них не было выявлено лейкозных клеток с помощью ПЦР-исследования. Наиболее частыми побочными эффектами были лихорадка, головная боль и тремор. Важными с медицинской точки зрения осложнениями были обратимый синдром высвобождения цитокинов и побочные эффекты со стороны ЦНС. На момент анализа при медиане наблюдения 10,7 мес медиана общей выживаемости составила 9,0 (8,2; 15,8) мес. Медиана длительности ремиссии у 26 пациентов, ответивших на лечение, составила 8,9 мес.

По мнению Джон-Пола Карпентера из группы магнитно-резонансных исследований больницы Royal Brompton (Лондон), «существует большой потенциал для раннего выявления перегрузки железом миокарда у больных талассемией с возможностью предотвращения тяжелой миокардиопатии и сохранением жизни». Талассемия (ТМ) представляет собой значимую медицинскую проблему в связи с выявлением ежегодно более 25 000 вновь заболевших детей, постоянно нуждающихся в переливаниях крови. У большинства пациентов с ТМ, которые получают гемотрансфузии, накопление железа в сердечной мышце является причиной сердечной недостаточности и преждевременной смерти. Ранняя диагностика этого осложнения трудна и включает такие небезопасные методики, как биопсия пораженного органа. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) с технологией T2*, ранее использовавшуюся для диагностики ишемических поражений миокарда, предложено применять для оценки накопления железа в миокарде («железная» миокардиопатия). В то же время результатов объемных исследований в этой области до последнего времени не было. Д.-П. Карпентер из Великобритании и соавт. представили данные исследования 3411 пациентов с ТМ из 34 центров различных стран, которым проводилась МРТ сердца с помощью технологии T2*. Даже в этой когорте пациентов, наблюдавшихся в специализированных медицинских учреждениях с доступностью ранней диагностики перегрузки железом и хелаторной терапии, большая часть больных (42,3 %) имели умеренную или тяжелую степень «железной» кардиомиопатии. Данные исследования свидетельствуют о возможном раннем выявлении риска кардиомиопатии с развитием сердечной недостаточности и смерти (результаты исследования < 10 мс). Авторы указывают на перспективность раннего выявления перегрузки железом миокарда с помощью МРТ T2*-технологии

для предотвращения развития тяжелой сердечной недостаточности.

Также интерес специалистов вызвали результаты исследования по применению внутривенного препарата железа у женщин с железодефицитом и слабостью. Известно, что сочетание слабости и дефицита железа широко распространено среди женщин детородного возраста. В шведском рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивали влияние однократного внутривенного введения 1000 мг карбоксимальтозата железа на показатели качества жизни у 294 здоровых женщин с умеренной/сильной усталостью (5 баллов и более по шкале Piper) и железодефицитом без анемии. Выраженность усталости оценивали перед началом и на 7-й, 28-й и 56-й день лечения. Результаты показали, что усталость снижалась существенно чаще в группе получавших карбоксимальтозат железа в сравнении с плацебо (65,3 % против 52,7 %; $p = 0,03$) и в 2 раза больше женщин в группе внутривенного железа (33 % против 16 %; $p < 0,001$) достигли 50 % снижения утомляемости. В дополнение к показателям усталости улучшились такие показатели качества жизни, как активность, удовлетворенность и отсутствие беспокойства. Побочные эффекты были зарегистрированы в 49 % случаев в группе плацебо и в 57 % в группе пациентов, получавших препарат железа внутривенно.

Очевидно, что наметившаяся в последние годы тенденция к большей детализации патогенетических событий, ставшая возможной благодаря взрыву технологических достижений, используемых в лабораторной практике, а также появлению уникальных визуализационных методик, продолжает реализовываться в новых терапевтических подходах практически во всех разделах гематологии и онкогематологии.

Материал подготовил д.м.н., проф. В.В. Птушкин

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкогематология», следует руководствоваться следующими правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи.
- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование неопределенных сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20—25** источников, в обзорах литературы — **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15 либо по электронной почте на адрес редакции: redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.

ОБЪЕДИНИМ УСИЛИЯ ПРОТИВ РАКА

вместе с www.netoncology.ru



Netoncology.ru («Вместе против рака») —

самый крупный мультидисциплинарный портал по онкологии в Рунете!

Сайт www.netoncology.ru — центральный ресурс Союза противораковых организаций России, целью которого является предоставление наиболее современных и объективных сведений по диагностике и лечению онкологических заболеваний как для специалистов в данной области, так и для пациентов, ищущих информацию в русскоязычном интернете.

На сайте также представлены данные о большинстве значимых событий в мире научной онкологии (конференции, съезды, образовательные семинары и др.), библиотека постоянно пополняется новыми статьями и публикациями отечественных авторов, собирается информация о наиболее интересных и масштабных исследованиях в данной области, проводящихся в России.

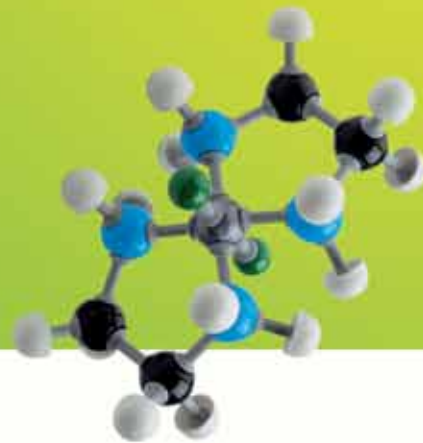
ФАКТЫ

- 17 000 постоянных подписчиков
- База данных врачей (онкологи и специалисты смежных специальностей) – более 15 000
- Более 2,3 млн посетителей в год, ежедневно просматривающих более 16 000 страниц

Наш сайт «Вместе против рака» находится в ТОП-10 поисковых систем, по запросам «рак предстательной железы», «рак печени», «рак почки», «рак легких», «рак желудка», «колоректальный рак», «рак молочной железы» и др.

Вайдаза

азацитидин для инъекций



Наиболее эффективная и хорошо переносимая терапия у пациентов с острым миелобластным лейкозом, которым не может быть назначена высокодозная терапия



ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

по сравнению с низкими дозами цитарабина



24,5 vs 17 месяцев¹



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ^{1,2}

по сравнению с высокодозной химиотерапией



СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ¹

ВАЙДАЗА (азацитидин)

Reg. N: ЛСП-003474/10-260410 Показания к применению: Вайдаза применяется для лечения взрослых больных, которым не может быть выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, имеющих: миелодиспластический синдром (МДС) с высокой или промежуточной-2 степенью риска по шкале IPSS; острый миелоидный лейкоз; хронический миеломоноцитарный лейкоз без признаков МДС. Противопоказания: повышенная чувствительность к азацитидину или другим компонентам препарата. Распространенные метастазы в печени. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст. Способ применения и дозы: подкожно в область плеча, бедра или живота. Перед введением рекомендуется назначить противорвотные препараты. Начальная доза Вайдазы при проведении первого цикла терапии для всех больных составляет 75 мг/м² поверхности тела, ежедневно в течение 7 дней с перерывом в 21 день (28-дневный терапевтический цикл). Не менее 6 циклов. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется его эффективность. Модификация дозы при выявлении симптомов гематологической токсичности, особенности использования у отдельных групп пациентов, а также рекомендации по приготовлению раствора и проведению инъекций: см. в полной инструкции к препарату. Побочное действие: очень часто (≥1/10): нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, диарея, запор, тошнота, рвота, боль в животе, анорексия, головокружение, головная боль, одышка, петехии, зуд, сыпь, экхимозы, артралгия, пневмония, назофарингит, боль и покраснение, неспецифические реакции в месте инъекции, слабость, лихорадка, боли в области грудной клетки. Часто и нечасто регистрируемые побочные действия: см. полную инструкцию к препарату. Передозировка: при передозировке рекомендуется мониторировать показатели крови и применять поддерживающее лечение, специфического антидота не существует. Лекарственное взаимодействие: см. полную инструкцию к препарату. Особые указания: биохимические и клинические показатели крови должны регулярно мониторироваться. Мужчины и женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после его окончания. Форма выпуска: лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения. 1 флакон: 100 мг азацитидина. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Перед использованием препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство корпорации «СЕЛДЖЕН ИНТЕРНЭШНЛ ХОЛДИНГЗ КОРПОРЕЙШН» (США)
Адрес представительства: 125047, Москва, ул. 1-ая Тверская-Ямская, д. 21, 2 этаж
Тел. +7 495 777 6 555 Факс +7 495 213 09 49

ТЕРАПИЯ ВЫСОКИХ ДОСТИЖЕНИЙ



Показания. Неходжкинская лимфома Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная. Фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов. Фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию. CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP. Хронический лимфопролиферативный синдром в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию. Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфопролиферативный синдром в комбинации с химиотерапией. **Ревматоидный артрит** (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-α). Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или к белкам мыши, острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит. **Правила приготовления и хранения раствора.** Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0.9% раствором натрия хлорида для инфузий или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апиrogenными). Приготовленный инфузионный раствор МабТера физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С. МабТеру вводят внутривенно, инфузионно (медленно), через отдельный катетер. Нельзя вводить в/в болюсно или в виде в/в инъекций. **Дополнительная информация в инструкции по применению.**

МабТера
Ритуксимаб
В ЦЕНТРЕ УСПЕХА

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

