

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

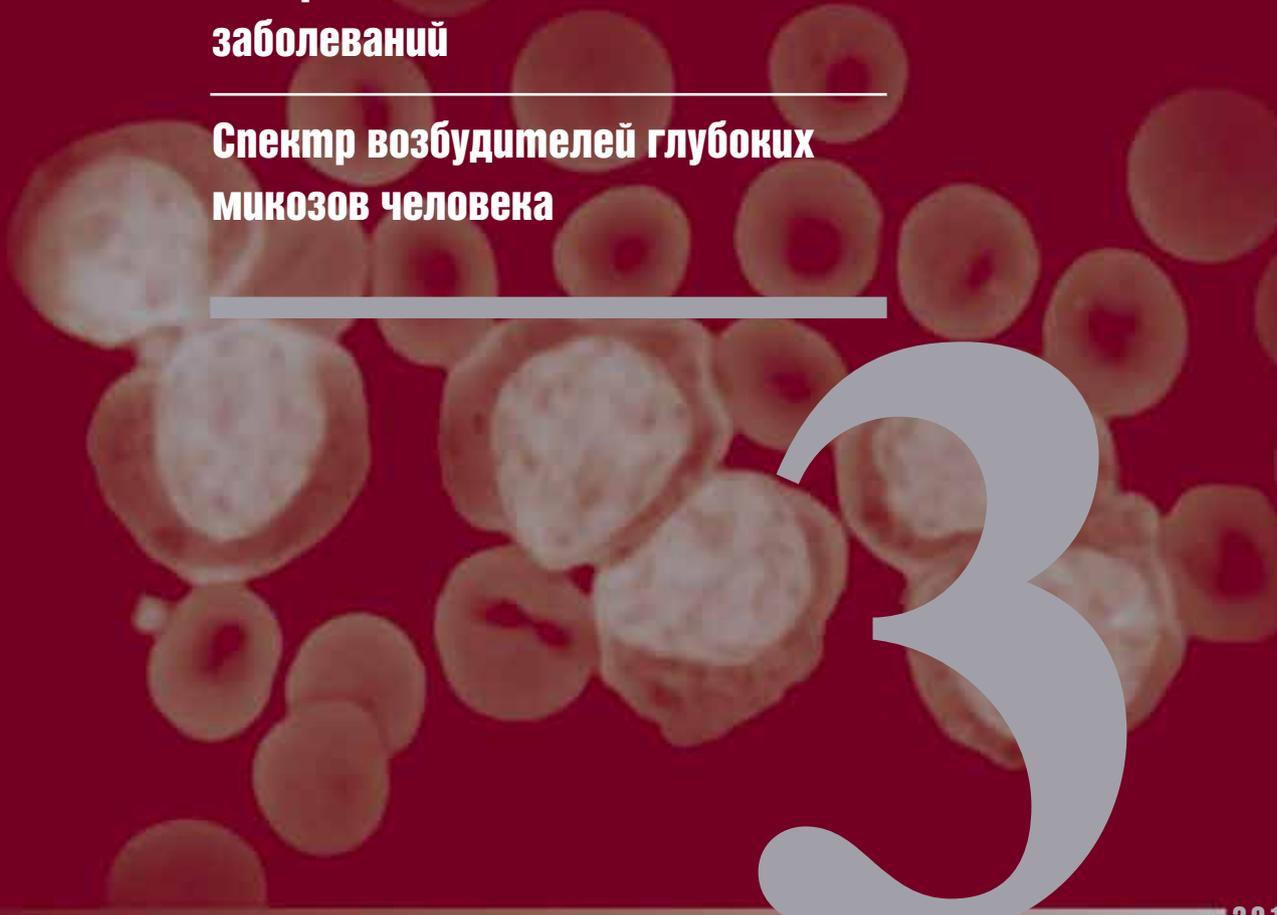
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Практические аспекты терапии
хронического миелолейкоза**

**Позитронно-эмиссионная
томография в диагностике
и терапии неходжкинских лимфом**

**Новые методы в диагностике
и терапии онкогематологических
заболеваний**

**Спектр возбудителей глубоких
микозов человека**



3

ТЕПЕРЬ ВЫ МОЖЕТЕ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ!

СПРАЙСЕЛ® в дозе 100 мг в сутки:*¹

- 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 2012

ЛСР 008175/10

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

89% пациентов с неходжскинской лимфомой, получающих Аранесп, достигают целевого уровня гемоглобина (100–120 г/л)¹



¹ Haioun C et al. Leuk Lymphoma 2011; 52(5):796-803

AMGEN
Oncology

ООО «Амджен»
123317, Москва, Пресненская
набережная, д. 8, блок 1, 7-й этаж
Тел.: +7 (495) 745 04 78

 **Аранесп**
(дарбэпоэтин альфа)
Сила, созвучная жизни



Издательский дом «АВВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции и создании сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ

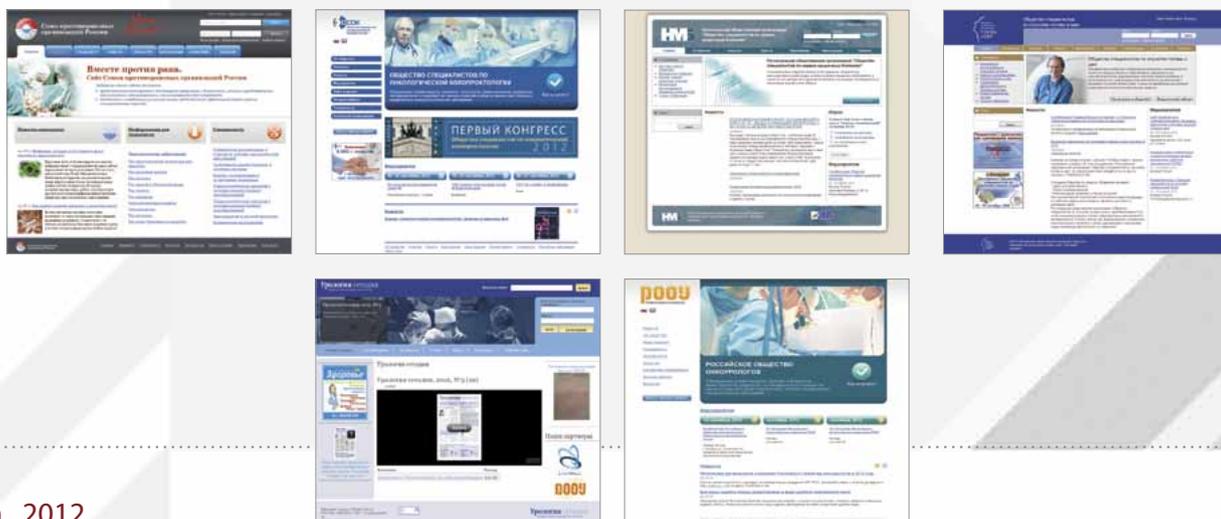


НАШИ КНИГИ



Книги и наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:
г. Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 15
и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.
Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



Кансидас®

каспофунгин

Доказательство. Опыт. Уверенность.

Показания к применению

- Эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию
- Инвазивный кандидоз (в т.ч. кандидемия) у пациентов с нейтропенией и без неё
- Инвазивный аспергиллёз у пациентов, рефрактерных к другой терапии или не переносящих её
- Эзофагеальный кандидоз
- Орофарингеальный кандидоз



Стандарт эмпирической противогрибковой терапии¹⁻³

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
 - Детский возраст до 3 месяцев
- Препарат содержит сахарозу, поэтому пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы или сахарозо-изомальтазной недостаточностью не должны принимать данный препарат.

С осторожностью

- Одновременное применение с циклоспорином
- Пациенты с умеренной печёночной недостаточностью (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)

Нет достаточных данных об использовании препарата КАНСИДАС® у детей и взрослых при эндокардите, остеомиелите и менингите, вызванных патогенными штаммами грибов рода *Candida*, а также у детей в качестве терапии первой линии при инвазивном аспергиллёзе.

Побочное действие

Выявленные побочные реакции, связанные с применением препарата, обычно имели лёгкое течение и редко требовали отмены препарата как у взрослых, так и у детей.

Распространённые побочные эффекты (ПЭ): очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, но < 1/10) и нечасто (> 1/1000, но < 1/100):

У ВЗРОСЛЫХ:

- Системные ПЭ: часто – лихорадка, головная боль, ощущение озноба
- Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, диарея, рвота, боль в животе
- Со стороны кровяной и лимфатической системы: часто – анемия
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – тахикардия
- Со стороны периферических сосудов: часто – флебит/тромбофлебит, периферические отёки, венозные постинфузионные осложнения, «приливы»
- Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто – артралгия
- Со стороны органов дыхания: часто – одышка
- Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь, зуд (в том числе в месте введения препарата), повышенная потливость
- Со стороны лабораторных показателей: часто – гипоальбуминемия, гипопротенемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия, снижение гемоглобина и гематокрита,

увеличение частичного протромбинового времени, протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия, повышение в сыворотке крови активности АСТ, АЛТ, ЩФ, прямого и общего билирубина, концентрации креатинина.

У ДЕТЕЙ:

- Системные ПЭ: очень часто – лихорадка, часто – головная боль, ощущение озноба, гистаминопосредованные реакции (т.е. аллергические и анафилактические реакции)
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – тахикардия, снижение артериального давления, «приливы», периферические отёки
- Со стороны органов пищеварения: часто – нарушение функции печени
- Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – сыпь, зуд (в том числе в месте введения препарата)
- Со стороны лабораторных показателей: часто – гипокальциемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, эозинофилия, повышение в сыворотке крови активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), концентрации глюкозы и фосфора, снижение концентрации фосфора в сыворотке крови
- Местные реакции: часто – боль в месте введения катетера, гистаминопосредованные реакции в месте введения – припухлость.

¹ ECIL-3 (3rd European Conference on Infections in Leukemia) Guidelines, Empirical Antifungal Therapy, <http://www.eortc.be/home/IDG/ECIL.html>, <http://www.ichs.org/ecilslides.htm>, слайд 53

² Pappas PG, et al; for the Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis:2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(5):503-525

³ Российские национальные рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» / Ответственный редактор Климов Н.Н. – М.: Боргес, 2010



Адрес: 000 «МСД Фармасьютикалс»,
Россия, 119049, Москва, ул. Павловская, 7, БЦ «Павловский»
Тел.: +7 (495) 916 71 00; факс: +7 (495) 916 70 94;
www.merck.com

04-2013-CAN-04-2011-RUS-005-JA

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

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:
115478, 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. Клюковина
Корректор А.Ф. Фомина
Дизайн и верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +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. № 3. 1–64
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2012

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42167

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 3000 экз.



2012

ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

| | |
|---|----|
| Практические аспекты терапии хронического миелолейкоза в хронической фазе (по материалам выступлений на Конгрессе гематологов. Москва, 3 июля 2012 г.) | 8 |
| <i>А.К. Голенков, Л.Л. Высоцкая, Е.В. Трифонова, Т.А. Митина, Т.Д. Луцкая, Е.В. Катаева, Г.А. Дудина, Ю.Б. Черных, И.В. Буравцова, А.Н. Гуров, Р.В. Горенков</i> | |
| Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике | 17 |
| <i>Н.А. Романенко</i> | |
| Патогенез и терапия анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у онкогематологических больных (обзор современной литературы) | 22 |
| <i>Ю.Н. Ликарь, М.М. Дубровин</i> | |
| Прогностическое значение оценки инициального поражения и раннего ответа на терапию при помощи позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸ F-ФЛТ у пациентов с неходжкинскими лимфомами. | 30 |

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

| | |
|--|----|
| <i>Б.В. Бидерман, Е.А. Никитин, Т.Ф. Сергиенко, А.В. Бакун, И.Б. Тарас, А.И. Сvirновский, А.Б. Судариков</i> | |
| Репертуар генов тяжелой цепи иммуноглобулинов при В-клеточном хроническом лимфолейкозе в России и Беларуси | 38 |
| <i>В.П. Пирумова, М.С. Гельфанд</i> | |
| Клиническое значение определения циркулирующего (1→3)-β-D-глюкана в крови пациентов при подозрении на инвазивную грибковую инфекцию | 43 |

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

| | |
|---|----|
| <i>И.А. Лисуков, А.Д. Кулагин, Б.В. Афанасьев</i> | |
| Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии | 49 |
| <i>А.Б. Кулько</i> | |
| Спектр возбудителей глубоких микозов человека | 55 |

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

| | |
|--|----|
| Вместе к новым достижениям в лечении лимфопролиферативных заболеваний. Информационные материалы о проведении клинического ЛимФорума. Иркутск, 23–24 августа 2012 г. | 62 |
|--|----|

| | |
|------------------------------|----|
| ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ | 64 |
|------------------------------|----|

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: DIAGNOSIS, TREATMENT, SUPPORTIVE CARE

| | |
|---|-----------|
| Practical aspects of chronic myeloid leukemia treatment in chronic phase (According to the presentations of the Congress of Hematology. Moscow, July 3, 2012) | 8 |
| <i>A.K. Golenkov, L.L. Vysotskaya, E.V. Trifonova, T.A. Mitina, T.D. Luts kaya, E.V. Kataeva, G.A. Dudina, Yu.B. Chernykh, I.V. Buravtsova, A.N. Gurov, R.V. Gorenkov</i> | |
| Treatment efficacy of chronic myeloid leukemia with imatinib in clinical practice | 17 |
| <i>N.A. Romanenko</i> | |
| Pathogenesis and therapy of anemia in oncohematology patients with recombinant erythropoietin agents (review) | 22 |
| <i>Yu.N. Likar, M.M. Dubrovin</i> | |
| Predictive value of initial involvement and early response assessment using positron-emission tomography with ¹⁸F-FLT in patients with non-Hodgkin lymphoma | 30 |

BASIC RESEARCH

| | |
|--|-----------|
| <i>B.V. Biderman, E.A. Nikitin, T.F. Sergienko, A.V. Bakun, I.B. Taras, A.I. Svirnovskiy, A.B. Sudarikov</i> | |
| The repertoire of heavy chain immunoglobulin genes in B-cell chronic lymphocytic leukemia in Russia and Belarus | 38 |
| <i>V.P. Pirumova, M.S. Gelfand</i> | |
| Clinical value of blood circulating (1→3)β-D-glucan in patients with suspected invasive fungal infection | 43 |

RARE DISEASES AND MODERN TREATMENT APPROACHES

| | |
|---|-----------|
| <i>I.A. Lisukov, A.D. Kulagin, B.V. Afanasyev</i> | |
| Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | 49 |
| <i>A.B. Kulko</i> | |
| Pathogens spectrum of deep human mycosis | 55 |

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

| | |
|---|-----------|
| Together to new advances in the treatment of lymphoproliferative disorders. Information materials of Clinical LymPhorum. Irkutsk, August 23–24, 2012 | 62 |
|---|-----------|

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| INFORMATION FOR AUTHORS | 64 |
|--------------------------------------|-----------|

Практические аспекты терапии хронического миелолейкоза в хронической фазе

По материалам выступлений

А.Г. Туркиной¹, Р. Хельманна², Т.И. Поспеловой³, О.Ю. Виноградовой¹, Т.И. Ионовой⁴
на сателлитном симпозиуме компании «Бристол-Майерс Сквибб»

(Конгресс гематологов, Москва, 3 июля 2012 г.)

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

²Гейдельбергский университет, Маннгейм, Германия;

³ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

⁴Международный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург

3 июля 2012 г. в рамках Конгресса гематологов России под председательством проф. А.Г. Туркиной, проф. Р. Хельманна и проф. Т.И. Поспеловой состоялся сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб», посвященный практическим аспектам терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) в хронической фазе (ХФ).

■ Приветственным словом симпозиум открыла заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ д.м.н., проф. Анна Григорьевна Туркина. Ее выступление было посвящено современному состоянию оказания медицинской помощи пациентам с ХМЛ в России. В своем докладе профессор представила данные регистра больных ХМЛ, согласно которым на апрель 2012 г. в России насчитывается 6510 пациентов, страдающих ХМЛ, подавляющее большинство которых (87,5 %) находятся в ХФ. По мнению докладчика, регистр является одним из основных инструментов для улучшения качества медицинской помощи, благодаря которому можно выявить те пробелы в диагностике, мониторинге и терапии ХМЛ, которые требуют решения.

Для обеспечения своевременной диагностики и мониторинга заболевания в настоящее время в России работают 14 цитогенетических и 17 молекулярно-генетических центров. За десятилетие существования регистра верификация диагноза проведена у более чем 6,8 тыс. больных. Однако, несмотря на достигнутые успехи в диагностике, своевременный мониторинг, согласно современным рекомендациям ведения пациентов с ХМЛ, доступен далеко не всем. Цитогенетические и молекулярные исследования не финансируются государством. Среди заболевших в 2010–2011 гг. мониторинг терапии не проводился у 34 % больных, при этом цитогенетический и молекулярный мониторинг проведен лишь у 38 % пациентов, только цитогенетический — у 16 %, только молекулярно-генетический — у 12 % пациентов с ХМЛ. Сроки проведения мониторинга часто не соблюдаются, что не позволяет

адекватно оценить своевременность достижения пациентами оптимального уровня ответа, а эти показатели являются важными прогностическими признаками, определяющими дальнейшее течение заболевания.

Для лечения ХМЛ в 2012 г. ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) получают 83 % ($n = 5998$) больных, при этом ИТК 2-го поколения (дазатиниб, нилотиниб) доступны только 7,6 % пациентов. Важным обстоятельством на пути обеспечения доступности терапии ХМЛ стало то, что ИТК 2-го поколения вошли в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (распоряжение Правительства РФ от декабря 2011 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 г.»).

Одним из способов решения обозначенных проблем, по мнению докладчика, является реализация научно-практической программы оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным ХМЛ, целью которой является оптимизация лечения пациентов ИТК 1–2-го поколения.

■ В своем докладе «Прогнозирование ответов на лечение и стратегия применения ИТК 2-го поколения во 2-й линии терапии ХМЛ» профессор медицинского факультета Гейдельбергского университета (Германия) Рюдигер Хельманн представил современные подходы к ведению пациентов с резистентностью или непереносимостью иматиниба.

Первая часть его выступления была посвящена важности раннего достижения глубоких ответов на терапию, а также ранним прогностическим признакам оптимальных результатов терапии (табл. 1).

Данные, суммированные в табл. 1, демонстрируют, что высокий риск по шкале EUTOS позволяет выявить группу пациентов с менее благоприятным прогнозом. Наличие таких дополнительных хромосомных аберраций (ДХА), как +8, +der(22), iso(17q), +19, при постановке диагноза является прогностическим признаком прогрессирования заболевания. Молекулярный ответ (МО) в виде уровня BCR-ABL^{IS} > 10 % или менее чем большой цитогенетический ответ (БЦО) в 3 мес

Таблица 1. Обзор предикторов раннего ответа на терапию ИТК

| Исследование | n | Исходный уровень | 3 мес | 6 мес | 12 мес | Конечная точка |
|------------------------------|------|--------------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
| Исходный уровень | | | | | | |
| Hasford et al., 2011 (EUTOS) | 2060 | Высокий риск | | | | ПЦО* |
| Fabarius et al., 2011 | 1151 | ДХА основного пути | | | | ОВ |
| Verma et al., 2009 | 1292 | p190BCR-ABL | | | | ВБП |
| Ответ | | | | | | |
| Hanfstein et al., 2012 | 692 | | МО 10%, ЧЦО | МО 1 %, ПЦО | | ОВ |
| Hehlmann et al., 2011 | 1014 | | | | БМО (0,1 %) | ОВ |
| Marin et al., 2012 | 282 | | МО 9,84 % | МО 1,67 % | МО 0,53 % | ОВ |
| Jabbour et al., 2011 | 435 | | ЧЦО | ПЦО | | ОВ |

* — ПЦО в 18 месяцев; БМО — большой молекулярный ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость.

терапии определяют группу пациентов с меньшей вероятностью достижения высоких ВБП и ОВ. Наличие ПЦО и БМО в 12 мес терапии обуславливает низкую вероятность прогрессирования заболевания, а достижение полного молекулярного ответа (ПМО) определяет крайне низкую вероятность прогрессирования ХМЛ.

Таким образом, более ранние и глубокие ответы на терапию определяют более благоприятные результаты терапии и позволяют принимать более ранние решения о дальнейшей тактике ведения пациента.

Среди основных причин неудачи или субоптимального ответа на терапию иматинибом, докладчик указал резистентные мутации, клональную эволюцию, наследственные особенности транспорта внутрь клетки и обратно, развитие нежелательных явлений (НЯ) и приверженность (рис. 1).

Существующие в настоящее время рекомендации по ведению пациентов при резистентности и непереносимости лечения определяют оптимальные сроки перевода пациентов на 2-ю и 3-ю линию терапии (табл. 2).

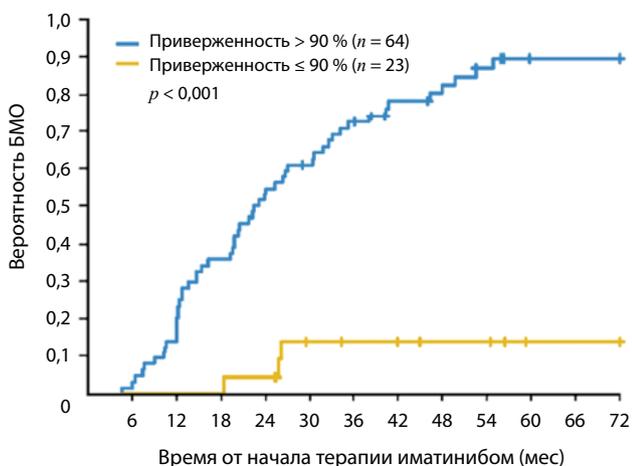


Рис. 1. Влияние приверженности терапии на достижение БМО [1]

При обсуждении возможных критериев выбора ИТК 2-го поколения профессор отметил мутационный статус пациента и сопутствующие заболевания. Наличие мутации T315I определяет резистентность к обоим препаратам и требует применения исследовательских подходов (понатиниб) или проведения трансплантации. При наличии мутаций Y253H, E255K/V, F359C/V следует избегать назначения нилотиниба, а при мутациях Q252H, V299L, F317L не рекомендовано назначение дазатиниба. Кроме того, учитывая профили токсичности препаратов, наличие панкреатита в анамнезе и тяжелой формы сахарного диабета не позволяет назначить нилотиниб, а хронических заболеваний легких и задержки жидкости в организме — дазатиниб.

Профессор представил отдаленные результаты наблюдения за пациентами, получающими терапию ИТК 2-го поколения после резистентности или непереносимости иматиниба.

После 6 лет наблюдения за пациентами, получающими дазатиниб во 2-й линии терапии в рамках исследования III фазы по оптимизации дозы, хорошо изучен профиль безопасности препарата, большинство НЯ встречались в течение первых 2 лет терапии. Кумулятивная частота БМО составила 42 %, и уровень ответа был стабильным, при этом на 2 года наблюдения частота полного гематологического ответа (ПГО) составила 92 %, БМО — 63 %, ПЦО — 50 %. Частота трансформации в фазу акселерации/бластного криза (ФА/БК) в течение 6 лет составила 6 %; ВБП, определяющаяся как отсутствие следующих событий: повышение числа лейкоцитов, потеря ПГО или БМО, повышение числа Ph⁺ метафаз на ≥ 30 %, подтвержденные ФА/БК или смерть, составила 49 %, а ОВ — 71 %. В исследовании было также продемонстрировано влияние раннего снижения уровня транскрипта BCR-ABL ниже 10 % в 3 мес на отдаленную выживаемость (рис. 2) [3].

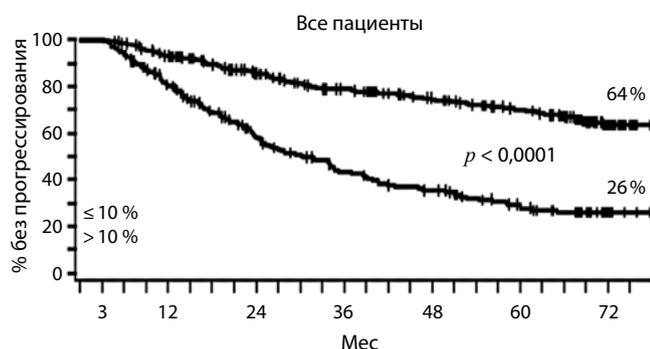
Таблица 2. Рекомендации ELN 2009 [2]

| Ответ | Вторая линия | Третья линия |
|----------------------|--|---|
| Непереносимость | • Дазатиниб, нилотиниб | |
| Субоптимальный ответ | • Иматиниб 600 или 800 мг/сут • Дазатиниб, нилотиниб • Проверить приверженность* | • Продолжить дазатиниб, нилотиниб • Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) при наличии предостережений (предшествующая гематологическая резистентность, мутации) и риске по EBMT ≤ 2 |
| Неудача | • Дазатиниб, нилотиниб или • АллоТГСК у пациентов с прогрессированием или мутацией T315I • Проверить приверженность* | • АллоТГСК |
| Предостережения | • Продолжить иматиниб 400 мг/сут • Наблюдение • Проверить приверженность* | |

* Дополнения профессора Р. Хельманна.

Эффективность и безопасность нилотиниба в ХФ ХМЛ после резистентности или непереносимости иматиниба были продемонстрированы в исследовании II фазы. Частота ответов после 2 лет терапии составила: ПГО — 85 % (72 % при резистентности к иматинибу и 90 % при его непереносимости), БЦО — 59 % (56 % при резистентности к иматинибу и 66 % при его непереносимости), ПЦО — 44 % (41 % при резистентности к иматинибу и 51 % при его непереносимости). ОВ пациентов на 2 года наблюдения составила 87 % [4].

Кроме того, в настоящее время доступны данные об эффективности нового ИТК BCR-ABL бозутиниба во 2-й линии терапии ХМЛ в ХФ: 2-летняя ВБП (прогрессирование определялось как эволюция заболевания в ФА или БК; удвоение числа лейкоцитов в течение 1-го месяца с подтвержденным числом лейкоцитов во 2-м анализе крови $> 20 \times 10^9/\text{л}$; потеря подтверж-



| | $\leq 10\%$ | $> 10\%$ |
|------------------------------|-------------|----------|
| Резистентны к иматинибу, n | 222 | 202 |
| Уровень ВБП, % | 62 | 25 |
| Непереносимость иматиниба, n | 103 | 26 |
| Уровень ВБП, % | 68 | 30 |

Рис. 2. Влияние уровня транскрипта BCR-ABL в 3 мес терапии на ВБП [3]

денного ПГО или БЦО с повышением числа Ph⁺ метафаз на $\geq 30\%$) составила 79 %, а ОВ — 92 % (рис. 3) [5].

Профессор отметил важность раннего переключения пациентов на другую терапию при неудаче первой линии для получения наиболее оптимальных результатов лечения.

Наряду с эффективностью важной составляющей успеха терапии ХМЛ является ее безопасность, особенно с учетом необходимости длительного приема препаратов. НЯ при терапии ИТК определяются их действием на другие мишени, такие как PDGFR, SRC и др.

Достаточно частым НЯ при терапии ИТК является задержка жидкости, которую можно предотвратить, соблюдая такие меры, как обучение пациентов, мониторинг симптомов задержки жидкости, ограничение приема соли; при наличии периферических отеков или быстрого набора веса возможно применение диуретиков, а также временное прерывание терапии ИТК. Для дазатиниба характерным НЯ является плевральный выпот (ПВ), к факторам риска развития которого относят возраст старше 65 лет [6], принимаемую дозу дазатиниба свыше 100 мг/сут, сопутствующие заболевания, сопровождающиеся возможным скоплением жидкости в плевральной полости. В настоящее

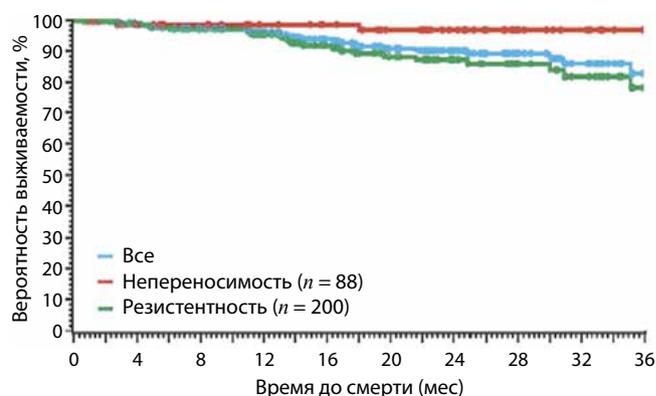
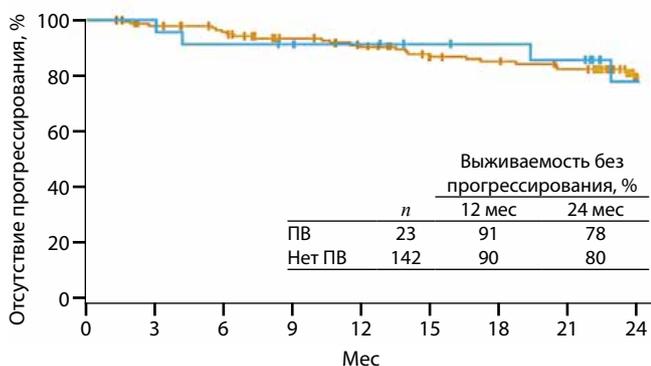


Рис. 3. ОВ пациентов при приеме бозутиниба во 2-й линии терапии [5]



Уровни ПЦО к 24 мес у пациентов с ПВ или без него на дазатинибом 100 мг 1 р/сут составили 61 % vs. 49 % соответственно

Рис. 4. Влияние ПВ на эффективность терапии [6]

время подробно разработан алгоритм купирования ПВ, при этом для правильного ведения пациентов крайне важным является верное определение степени ПВ (согласно выраженности клинической симптоматики и необходимым для его купирования мерам). ПВ в целом купируется временным прерыванием терапии дазатинибом, приемом диуретиков и глюкокортикостероидов; при разрешении НЯ до I степени и ниже возобновление приема дазатиниба возможно в прежней или сниженной дозе. При ПВ II степени после прерывания терапии до снижения ПВ до I степени и менее возобновление возможно в той же дозе, при рецидиве необходимо снижение до 80 мг; при ПВ III степени — возобновление терапии должно быть в сниженной дозе (80 мг) с последующим возможным снижением при рецидиве до 50 мг. При тяжелой степени ПВ показано проведение торакоцентеза и оксигенотерапии [7, 8]. При этом в каждом индивидуальном случае необходимо рассматривать соотношение пользы и риска для пациента с целью принятия решения о целесообразности дальнейшей терапии или ее смены. Важным является тот факт, что наличие ПВ не влияло на эффективность терапии, несмотря на временное прерывание терапии или снижение дозы дазатиниба (рис. 4) [6].

Частым НЯ терапии нилотинибом является гипергликемия (38–42% — все степени, 4–6% — III/IV степени). При этом наличие данного НЯ не влияет на эффективность терапии ХМЛ.

В последнее время были зарегистрированы новые НЯ на терапии ИТК 2-го поколения. Так, терапия нилотинибом сопровождалась у ряда пациентов развитием окклюзионной болезни периферических артерий (ОБПА). В одном из опубликованных сообщений Le Coutre et al. из 179 пациентов, получавших терапию нилотинибом, ОБПА была выявлена у 11 (6%) больных, 10 из них имели предшествующие сердечно-сосудистые риски. Все случаи ОБПА локализовались в нижних конечностях, 9 из них — в поверхностной бедренной артерии. В 8 случаях произведена ангиопластика и установлены стенты, 4 пациентам произведена ампутация конечности [9]. В ретроспективном

анализе 2393 пациентов из 3 рандомизированных исследований частота развития ОБПА была выше в группе пациентов, получавших нилотиниб (0,6%), по сравнению с группой иматиниба (0,1%) (относительный риск составил 1 и 0,2 соответственно). Факторы риска развития ОБПА имели 87% пациентов [10].

На терапии дазатинибом были отмечены случаи развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). До 2012 г. были опубликованы только 4 случая данного НЯ в возрасте 41–70 лет. Все пациенты получали предшествующую терапию иматинибом. После отмены дазатиниба явления ЛАГ разрешились. Во Франции зарегистрировано 13 случаев ЛАГ среди 2900 (0,45%) пациентов, во всех случаях наблюдалось улучшение состояния после отмены дазатиниба [11].

В завершение доклада профессор представил последние данные об исследовательских подходах в терапии ХМЛ, таких как ИТК 3-го поколения понатиниб, эффективный при мутации T315I (при медиане наблюдения 5,6 мес в исследовании RACE ПГО — 86%, БЦО — 65%, ПЦО — 58%, БМО — 33%) [12].

■ В докладе заведующей кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета д.м.н., проф. Татьяны Ивановны Поспеловой были представлены данные по эффективности и безопасности ИТК 2-го поколения в первой линии терапии ХМЛ в ХФ.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ХМЛ, 31–43% пациентов с впервые выявленным ХМЛ в ХФ не достигают ПЦО к 12-ти месяцам терапии иматинибом [13–15]. Неудача в достижении ПЦО к 12-ти месяцам приводит к риску прогрессирования или смерти (рис. 5).

Применение ИТК 2-го поколения (нилотиниба, дазатиниба) в первой линии терапии ХМЛ в ХФ приводит

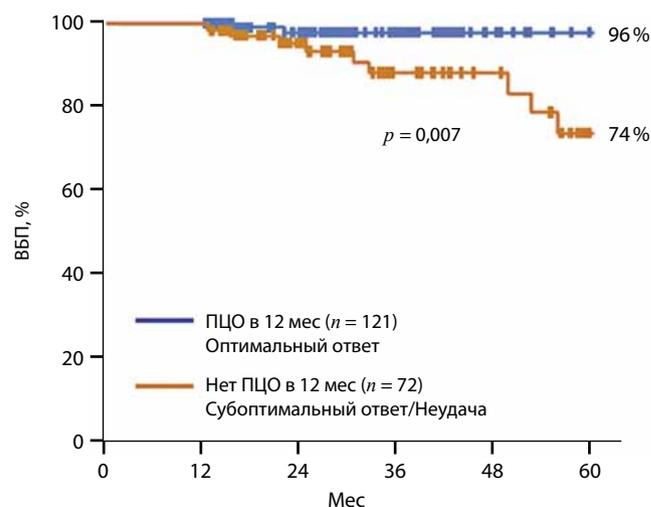


Рис. 5. Влияние достижения ПЦО к 12-ти месяцам терапии на отдаленные результаты лечения [15]

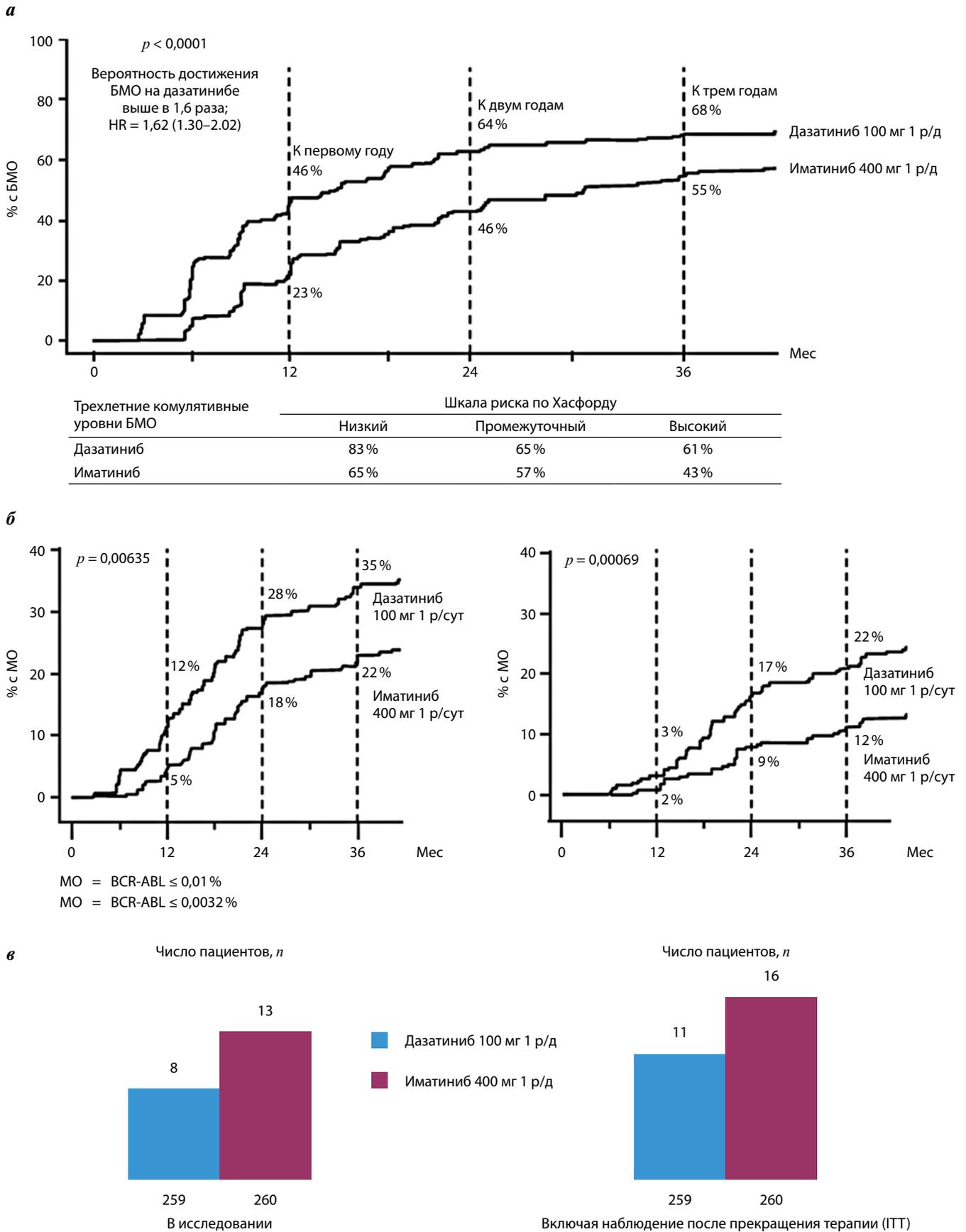


Рис. 6. Эффективность дазатиниба в сравнении с иматинибом в первой линии терапии ХМЛ в ХФ: а – уровни достижения БМО; б – уровни достижения ПМО; в – уровни трансформации в ФА/БК [16]

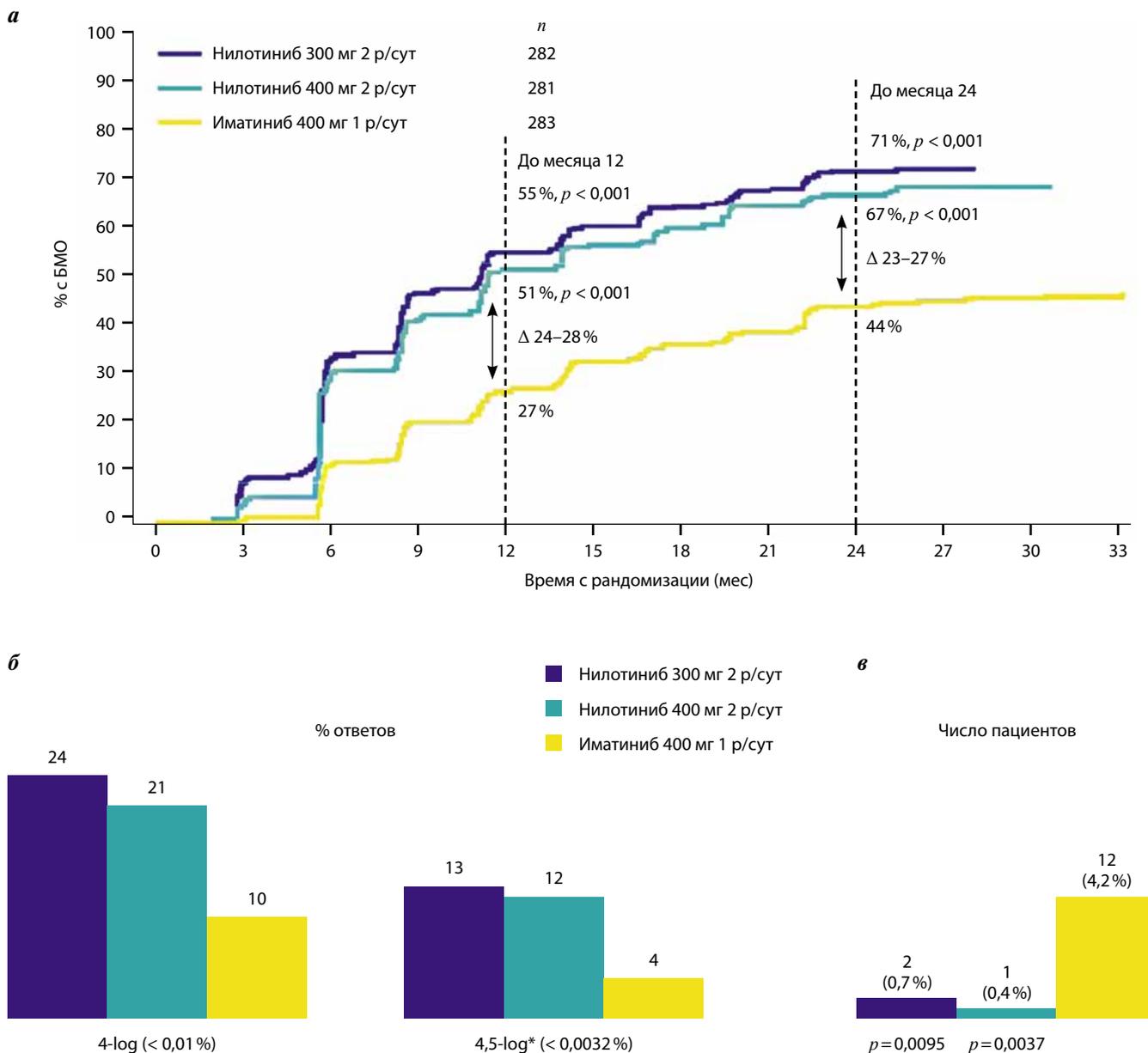


Рис. 7. Эффективность нилотиниба в сравнении с иматинибом в первой линии терапии ХМЛ в ХФ: а – уровни достижения БМО; б – уровни достижения ПМО; в – уровни трансформации в ФА/БК [17]

к более быстрому и глубокому достижению ответов, что было продемонстрировано в исследованиях ENESTnd и DASISION соответственно. Кроме того, применение ИТК 2-го поколения обеспечивает меньшее число трансформаций в ФА/БК по сравнению с иматинибом.

Данные по эффективности дазатиниба в первой линии терапии после 3 лет наблюдения представлены на рис. 6 [16].

Среди негематологических НЯ поверхностные отеки, мышечно-скелетные боли, тошнота, артралгии и миалгии чаще наблюдались в группе иматиниба, ПВ и инфекции — в группе дазатиниба. Уровень гематологической токсичности был сопоставим. При этом прирост новых случаев НЯ на 3-м году наблюдения был незначительным.

Эффективность и безопасность нилотиниба в первой линии терапии ХМЛ в ХФ представлены на рис. 7 [17].

Среди НЯ на иматинибe чаще встречались мышечные спазмы, тошнота, диарея, рвота; на нилотинибe — сыпь, зуд, головная боль, алопеция, а также ряд лабораторных нарушений. Один пациент, получавший иматиниб, и 1 пациент, получавший нилотиниб 400 мг × 2 раза/сут, прекратили терапию из-за развития острого панкреатита.

Таким образом, была продемонстрирована высокая эффективность ИТК 2-го поколения в первой линии терапии ХМЛ в ХФ при благоприятном профиле переносимости, что позволило расширить показания к применению дазатиниба и нилотиниба при впервые выявленном ХМЛ в ХФ.

■ Доклад руководителя группы медицинских регистров информационно-аналитической службы ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ д.м.н. Ольги Юрьевны Виноградовой был посвящен хромосомной нестабильности при ХМЛ. Отмечено, что у 17% пациентов с ХМЛ выявляют аномалии в Ph⁺/Ph⁻-клетках в процессе терапии ИТК.

Хромосомная нестабильность — характерная особенность, присущая клеткам костного мозга при ХМЛ. Аномально высокая активность патологической BCR/ABL тирозинкиназы приводит к повышенной продукции свободных радикалов кислорода. Свободнорадикальные процессы вызывают повреждение ДНК и дестабилизируют репарацию возникающих двойных разрывов. Активность BCR/ABL тирозинкиназы препятствует апоптозу, в том числе клеток с повреждениями ДНК. Чем дольше существует Ph-позитивный клон, тем выше вероятность возникновения хромосомной нестабильности. Чем больше выражена хромосомная нестабильность — тем больше опасность прогрессирования [18–20].

Однако показано, что прогноз больных с аномалиями в Ph-позитивных клетках при терапии ИТК резко отличается от такового до применения этих препаратов. Несмотря на теоретически рассчитанное повышение риска гибели пациентов после появления хромосомных aberrаций в Ph-позитивном клоне, 5-летняя выживаемость от момента их обнаружения у больных в ХФ составила 80%.

Степень негативного влияния ДХА в Ph⁺-клетках на течение ХМЛ и эффективность проводимой терапии зависит от вида наблюдаемой аномалии.

Влияние сложных (вариантных) транслокаций на течение ХМЛ и результаты терапии ИТК требует отдельного исследования, так как результаты, полученные разными авторами, противоречивы.

Спектр ДХА в Ph⁻-клетках не случаен, наиболее распространенные из них (+8, -7/del7q) характерны для миелодиспластических процессов [21]. Однако развитие миелодиспластического синдрома у таких больных на фоне терапии ИТК крайне редко. Остается много нерешенных вопросов относительно цитогенетических аномалий в Ph⁻-клетках, что требует дальнейшего изучения.

В заключение докладчик отметил важность цитогенетического мониторинга лечения, даже у больных с достигнутым ПМО. Не менее важны дальнейшие исследования клональной нестабильности в Ph-позитивных и Ph-негативных клетках на течение ХМЛ, кооперация гематологических, цитогенетических и генетических центров для дальнейшего изучения явлений генетической нестабильности при ХМЛ.

■ В докладе директора Межнационального центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) д.б.н., профессора кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Татьяны Ивановны Ионовой были представлены современные подходы в исследовании

качества жизни (КЖ) больных ХМЛ и рассмотрены предварительные результаты исследовательской программы по показателям КЖ и профиля симптомов у пациентов с ХМЛ на фоне терапии ИТК в качестве 2-й линии. Докладчиком отмечено, что Европейская гематологическая ассоциация объявила КЖ больных основной темой своих заседаний в 2012–2013 гг. Научной рабочей группой Европейской гематологической ассоциации «Качество жизни и симптомы», секретарем которой является Т.И. Ионов, в 2012 г. были разработаны рекомендации по применению оценок, данных пациентом, в гематологии, в которых представлена модель системного мониторинга состояния гематологических больных в процессе лечения. Согласно данной модели комплексная оценка результатов лечения гематологических больных включает как данные клинического ответа (объективные данные), так и ответа на лечение, связанного с КЖ (субъективные данные).

Целью исследовательской программы, представленной докладчиком, является изучение показателей КЖ и профиля симптомов у больных ХМЛ на фоне лечения при резистентности или непереносимости ранее проводившейся терапии, включавшей иматиниб.

Среди основных задач исследования можно выделить следующие:

- Изучение показателей КЖ и профиля симптомов у больных ХМЛ до начала комплексного лечения при резистентности или непереносимости ранее проводившейся терапии, включавшей иматиниб.
- Изучение показателей КЖ у больных ХМЛ на фоне лечения при резистентности или непереносимости ранее проводившейся терапии, включавшей иматиниб.
- Определение спектра и выраженности симптомов и изучение их динамики у больных ХМЛ на фоне лечения при резистентности или непереносимости ранее проводившейся терапии, включавшей иматиниб.
- Определение показателей ответа на лечение, связанного с КЖ, а также показателей гематологического (ГО) и цитогенетического ответа (ЦО) на лечение у больных ХМЛ.

Исследование стартовало в марте 2011 г. и наблюдение проводится в течение 12 мес. При этом показатели регистрируются в 1, 3, 6 и 12 мес терапии.

В исследовании использовали следующие опросники:

– общий опросник оценки КЖ — *SF-36* (36 вопросов, 8 шкал: физическое функционирование, ролевое (физическое) функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное функционирование, психологическое здоровье. Показатели по шкалам выражаются в баллах от 0 (наихудший показатель) до 100 (наилучший показатель));

– опросник оценки симптомов у больных ХМЛ — *CSP Leuk-C* (47 цифровых (от 0 до 10) оценочных шкал для определения выраженности симптомов за последнюю неделю (0 — полное отсутствие симптома, 10 —



Рис. 8. Распределение больных согласно ответу на лечение, связанному с КЖ, у больных ХМЛ через 6 и 12 мес терапии дазатинибом

максимальная выраженность симптома, которую можно представить).

Для определения ответа на лечение, связанного с КЖ, использовали следующие градации ответа:

- улучшение КЖ;
- ухудшение КЖ;
- стабилизация КЖ.

На июнь 2012 г. в программу было включено 47 больных, в базе данных содержится информация о 38 больных. Закончили мониторинг в рамках программы 19 больных, выбыли 4 больных по следующим причинам:

- отсутствие эффекта — 1;
- отказ пациента от лечения из-за побочных эффектов — 1;
- летальный исход — 2.

Доза дазатиниба составила 100 мг/сут у 87 % пациентов.

Наличие побочных эффектов отмечено через 1 мес у 18 (49 %), через 3 мес у 13 (72 %), через 6 мес у 11 (61 %), через 12 мес у 9 (53 %) пациентов. Частота побочных эффектов составила:

- поверхностные отеки — 28 %;
- боли в животе — 25 %;
- цитопения — 20 %;
- тошнота/рвота — 20 %;
- артралгии, миалгии — 20 %;
- головная боль — 18 %.

ГО и ЦО на терапии дазатинибом зарегистрированы у большинства пациентов:

- полный ГО — 19 (90 %);
- частичный ГО — 1 (5 %);
- отсутствие ГО — 1 (5 %) — пациентка выбыла из исследования в связи с прогрессированием заболевания (отсутствие ГО и ЦО через 6 мес после начала терапии дазатинибом, летальный исход);
- полный ЦО (0 % метафаз Ph⁺) — 7 (35 %);
- частичный ЦО — (1–35% метафаз Ph⁺) — 10 (50 %);
- отсутствие ЦО — (≥ 95% метафаз Ph⁺) — 3 (15 %) — у 1 пациента отсутствие ЦО через 6 мес тера-



Рис. 9. Распределение больных ХМЛ в зависимости от степени снижения КЖ в разные сроки терапии дазатинибом

пии, данных через 12 мес терапии еще нет; 2 пациента выбыли из исследования в связи с прогрессированием заболевания (первичная резистентность — отсутствие ЦО через 6 мес после начала терапии дазатинибом — 1; отсутствие ЦО через 6 мес после начала терапии дазатинибом, летальный исход через 7 мес — 1).

Было отмечено, что в процессе терапии дазатинибом происходит улучшение КЖ больных. В процессе терапии дазатинибом у большинства больных зарегистрирован ответ на лечение, связанный с КЖ, в виде улучшения или стабилизации (рис. 8), а также отмечено снижение или стабилизация выраженности актуальных симптомов (слабость, потливость в покое, мышечные спазмы, отеки). Число больных с критическим и значительным ухудшением КЖ в процессе терапии уменьшается (рис. 9).

Заключение

Рассмотренные в ходе симпозиума вопросы терапии ХМЛ в ХФ крайне актуальны для практикующих гематологов. Важность своевременного цитогенетического и молекулярного мониторинга, раннего достижения глубоких ответов на терапию с использованием более активных препаратов, а также раннего выявления неудачи применяемой терапии для своевременного перевода пациентов на 2-ю линию являются основой для успешного лечения больных ХМЛ. В связи с необходимостью длительной терапии, наряду с эффективностью и безопасностью применяемого препарата, важным является обеспечение высокого уровня КЖ этих пациентов для того, чтобы они могли продолжать вести активный образ жизни, несмотря на существующее заболевание, а также обеспечение максимальной приверженности пациента терапии для достижения оптимальных результатов лечения. Ведущие в настоящее время разработки в терапии ХМЛ позволят в дальнейшем открыть новые горизонты в лечении этой группы пациентов и добиться еще больших успехов в борьбе с этим онкогематологическим заболеванием.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Marin D., Bazeos A., Mahon F-X. et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381–8.
2. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009;27:6041–51.
3. Shah N.P., Kantarjian H.M., Kim D-W. et al. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. ASCO 2012, abstract 6506.
4. Kantarjian H.M., Giles F.J., Bhalla K.N. et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117(4):1141–5.
5. Cortes J.E., Kantarjian H.M., Brummendorf T.H. et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome — positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118(17):4567–76.
6. Porkka K., Khoury H.J., Paquette R.L. et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer* 2010; 116:377–86.
7. Jabbour E., Deininger M. and Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011; 25(2):201–10.
8. Masiello D., Gorospe G. and Yang A.S. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol* 2009;2:46.
9. Le Coutre P., Rea D., Abruzzese E. et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *JNCI* 2011;103(17):1347–8.
10. Giles F.J., Mauro M.J., Hong F. et al. Retrospective Cohort analysis of Peripheral Arterial Occlusive Disease (PAOD) events in patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011;118:2757.
11. Montani, D., Bergot E., Guenther S. et al. Pulmonary Arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128–37.
12. Cortes J.E., Kim D-W, Pinilla-Ibarz J. et al. Initial findings from the PACE Trial: A pivotal phase 2 study of ponatinib in patients with CML and Ph⁺ all resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011;118:109.
13. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408–17.
14. Saglio G., Kim D-W, Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251–9.
15. De Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358–63.
16. Hochhaus A., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib vs. imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: DASISION 3-year follow-up. ASCO 2012, abstract 6504.
17. Kantarjian H.P., Hochhaus A., Saglio G. et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841–51.
18. Quintás-Cardama A. and Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009 Feb 19;113(8):1619–30.
19. Dierov J., Sanchez P.V., Burke B.A. et al. BCR/ABL induces chromosomal instability after genotoxic stress and alters the cell death threshold. *Leukemia* 2009 Feb;23(2):279–86.
20. Skorski T. BCR/ABL, DNA damage and DNA repair: implications for new treatment concepts. *Leuk Lymphoma* 2008 Apr;49(4):610–4.
21. Neverova L., Zakharova A., Udovichenko A. et al. Additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients undergoing tyrosine kinase inhibitors therapy. EHA 2010, poster 0822.

Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике

А.К. Голенков, Л.Л. Высоккая, Е.В. Трифонова, Т.А. Митина, Т.Д. Лутцкая, Е.В. Катаева, Г.А. Дудина, Ю.Б. Черных, И.В. Буравцова, А.Н. Гуров, Р.В. Горенков
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Контакты: Анатолий Константинович Голенков Golenkov@monikiweb.ru

Изучена эффективность лечения иматинибом (ИМ) у 116 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в различных фазах течения болезни. Группа больных была сформирована по неселективному принципу с проспективным включением в исследование. Организационной основой работы был регистр пациентов, функционирующий в реальном времени, позволяющий управлять качеством лечения больных на основе оперативного анализа клинических результатов. В качестве критериев эффективности терапии использовали результаты цитогенетического ответа (ЦО), клинико-гематологические данные, общую выживаемость (ОВ). По итогам 12-месячного периода лечения было получено 46,4% полных ЦО (ПЦО) в ранней хронической фазе (РХФ) ХМЛ, 33,3% — в поздней хронической фазе (ПХФ) и 13,3% — в фазе акселерации (ФА). Установлено, что дефицит фактической ежедневной дозы ИМ и перерывы в лечении влияли на качество ЦО. Медиана ОВ исследуемых больных составила 120 мес.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, организационные технологии, управление качеством лечения, средняя суточная доза, цитогенетический ответ, общая выживаемость

Treatment efficacy of chronic myeloid leukemia with imatinib in clinical practice

A.K. Golenkov, L.L. Vysotskaya, E.V. Trifonova, T.A. Mitina, T.D. Lutskaya, E.V. Kataeva, G.A. Dudina, Yu.B. Chernykh, I.V. Buravtsova, A.N. Gurov, R.V. Gorenkov
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Imatinib (IM) treatment efficacy in 116 chronic myeloid leukemia (CML) patients in different studies was analyzed. Patient group was non-selective with prospective enrollment. The study was based on real-time patient's register allows to treatment quality control due to clinical results. Cytogenetic response (CO), hematological data, and overall survival (OS) were used as criteria for the therapy efficacy. After 12 month of treatment in 46.4% of CML patients in early chronic phase complete CO (CCO) was obtained, in 33.3% — in the late chronic phase, and in 13.3% — in accelerated phase. Deficit of daily imatinib dose and intervals in treatment schedule were made a negative influence on CO quality. The median of OS was 120 months.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, organizational technologies, treatment quality control, mean daily dose, cytogenetic response, overall survival

Введение

Внедрение в широкую клиническую практику нового поколения противоопухолевых препаратов, основанных на ингибировании тирозинкиназ, к которым относится иматиниба мезилат, является актуальной задачей для практического здравоохранения [1]. Имамтиниб (ИМ) обладает высокой терапевтической эффективностью. По данным исследования IRIS (5-летнее наблюдение), у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в ранней хронической фазе (РХФ), получающих ИМ, полный гематологический ответ (ПГО) к 12-ти месяцам лечения был достигнут в 96% случаев, большой цитогенетический ответ (БЦО) — в 85%, полный цитогенетический ответ (ПЦО) — в 69% [2]. ИМ также является высокоэффективным препаратом и в поздней хронической фазе (ПХФ) ХМЛ. Согласно этим исследованиям, гематологический ответ у больных в ПХФ был получен в 95% случаев, БЦО — в 60% [3]. Доказано увеличение выживаемости без

прогрессии больных ХМЛ, получающих ИМ, по сравнению с терапией интерфероном альфа в сочетании с малыми дозами цитозара (93% и 76% соответственно) [4]. Ежегодная частота прогрессирования больных ХМЛ невелика и составляет к 18-ти месяцам: при частичном цитогенетическом ответе (ЧЦО) — 2%, при ПЦО — 0,2%, при большом молекулярном ответе — 0% [5, 6]. Бессобытийная выживаемость к 60-ти месяцам достигает 83% [7]. У больных в фазе акселерации (ФА), достигших БЦО к 3-м месяцам терапии ИМ, общая 3-летняя выживаемость (ОВ) составила 85%. ОВ за 4-летний период составила 39% [8].

Успехи в лечении ХМЛ ИМ обоснованы высокой избирательностью его противоопухолевого действия как ABL-киназного ингибитора и получены, в основном, в клинических исследованиях. В то же время достигнутые непосредственные и отдаленные результаты лечения создают потенциал для его расширенного использования. Однако для этого необходимы новые

организационные подходы, которые в сочетании с возможностями практического здравоохранения позволяют решить эту проблему в рамках научно-практической программы [9].

Материалы и методы

Основой предпринятой научно-исследовательской программы было большое одноцентровое проспективное клиническое исследование с формированием групп больных по неселективному принципу. К моменту остановки включения больных в исследование зафиксировано разное их количество по фазам ХМЛ. Исследование объединяло возможности практического здравоохранения и научно-исследовательской программы. Законодательной базой являлись федеральные законы, а именно: Федеральный Закон РФ № 122 от 22.08.2004, постановление Правительства РФ № 682 от 17.10.2007 о закупках в 2010 г. лекарственных средств, предназначенных для лечения больных по 7 нозологиям, что позволяло обеспечить ИМ всех больных, включенных в исследование. Оценка показателей лечения осуществлялась в рамках научно-исследовательской задачи и включала в себя: цитогенетические исследования аспиратов костного мозга для выявления транслокации t(9;22) и мониторинг на 6, 12, 18 мес лечения, создание регистра для принятия клинических решений, направленных на управление качеством лечебного процесса большой группы больных; школу больных для получения непосредственной информации, функционирующую в виде общих заседаний и выделенной телефонной линии. За периоды 6, 12, 18 мес лечения была подсчитана реальная средняя суточная доза (ССД) ИМ для каждого больного по количеству отпущенных в районных аптеках и израсходованных упаковок препарата. ОВ определяли по методу Каплана–Майера с использованием компьютерных программ Statistica и Excel.

Учитывая отклонения в реальной клинической практике от рекомендуемых эталонных доз ИМ, в нашем исследовании появилась возможность оценки эффективности лечения ИМ больных ХМЛ в разных фазах в зависимости от кумулятивной дозы препарата и перерывов в лечении. Получение этой очень ценной информации было возможно только в рамках нашего исследования, которое не вступало в противоречия с этическими требованиями [10].

Результаты и обсуждение

Динамика включения больных в исследование представлена на рис. 1. Средний показатель ежегодного включения в исследование за 5-летний период составлял 52 пациента, а общее число — 260 больных. Анализ качественных показателей лечения был проведен у 116 пациентов, медиана наблюдения которых достигла 48 мес. На основании полученных данных и с учетом числа взрослого населения Московской

области заболеваемость ХМЛ в регионе составила 1,3 случая на 100 тыс. населения в год.

Динамика результатов лечения больных в РХФ ХМЛ за период 18 мес представлена в табл. 1. Следует отметить, что ПГО был получен у 93,2% больных к 3-м месяцам лечения ИМ. БЦО, включающий ПЦО и ЧЦО, оцениваемый по 6-месячным интервалам, нарастал с 49,9 до 74,9% и достигал плато к 18-ти месяцам на уровне 70,5%. Такая динамика обусловлена кумулятивным эффектом ИМ с достижением пика клинической эффективности к 18-ти месяцам. Важно отметить, что на подобную динамику цитогенетического ответа (ЦО) влияло несколько факторов: повышение дозы ИМ у больных с отсутствием оптимального ЦО и хорошей переносимостью ИМ, невозможность необходимого повышения дозы препарата у больных с непереносимостью препарата, дефицит реальной дозы препарата за счет запаздывания обеспечения и факторы комплаентности.

Управление качеством лечебного процесса заключалось в том, что после выполнения 6-месячного цитогенетического контроля повышение дозы ИМ проведено у 43,2% больных, в то же время у 6,8% больных не было возможности увеличить дозу в связи с токсичностью. По результатам второго цитогенетического контроля повышение дозы проведено у 14,3% больных и отсутствие коррекции в связи с токсичностью — у 10,7%.

Важным фактором, влияющим на динамику ЦО за 18-месячный период лечения ИМ, являлась реально полученная каждым больным доза препарата, которая могла отличаться от назначаемой. Как видно из табл. 1, первый ЦО (ПЦО — 20,4% и БЦО — 49,9%) был получен на ССД 317,8 мг, что ниже, чем стандартно назначаемая доза (400 мг). С этим связано некоторое уменьшение частоты ответа по сравнению с результатами других авторов [11]. В то же время в подгруппе больных, где средняя доза ИМ составляла 372,5 мг/сут, частота ЦО была более высокой (ПЦО — 30%, БЦО — 73,3%). ИМ в дозе 200,5 мг/сут не вызывал ЦО, хотя при этом был достигнут ПГО. В интервале цито-

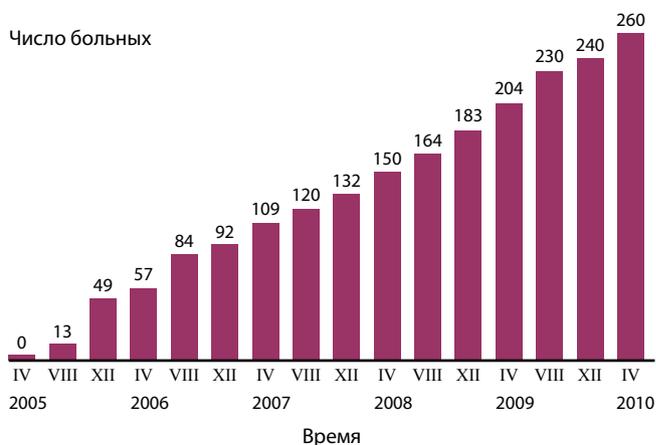


Рис. 1. Этапы включения больных ХМЛ в региональный регистр

Таблица 1. Динамика ЦО у 44 больных ХМЛ в РХФ в течение 18 месяцев лечения ИМ в зависимости от ССД препарата

| Месяцы лечения | n | ССД | Категория ЦО, % | | Количество остаточных Ph ⁺ -клеток, % |
|----------------|----|---------------------|-----------------|------|--|
| | | | ПЦО | БЦО | |
| 6 | 44 | 372,5 ± 50 (n = 30) | 30 | 73,3 | |
| | | 317,8 (n = 44) | 20,4 | 49,9 | |
| | | 200,5 ± 34 (n = 14) | — | — | |
| 12 | 28 | 517,6 ± 58 (n = 11) | 18,2 | 63,6 | 21,6 ± 7,2 |
| | | 425,2 (n = 28) | 46,4 | 74,9 | p = 0,05 |
| | | 369,7 ± 24 (n = 17) | 64,7 | 82,3 | 5,3 ± 0,37 |
| 18 | 16 | 519,3 ± 60 (n = 6) | 33,3 | 66,6 | |
| | | 411,8 (n = 16) | 47 | 70,5 | |
| | | 353,2 ± 38 (n = 10) | 54,5 | 72,7 | |

Примечание (здесь и в табл. 2 и 3). P_{1,2} < 0,05 (1-я подгруппа — доза больше средней, 2-я подгруппа — доза меньше средней).

генетического контроля 6–12 мес средняя доза ИМ составляла 425,2 мг/сут за счет ее повышения по результатам первого цитогенетического контроля. С этим были связаны и нарастающие показатели ЦО (ПЦО — 46,4% и БЦО — 74,9%), хотя они были ниже, чем в клинических исследованиях, где ПЦО варьировал от 70 до 80% [12]. Однако в подгруппе больных, получавших большую дозу ИМ (517,6 мг/сут), частота ПЦО и БЦО была меньше, чем в подгруппе, где доза ИМ была ниже (369,7 мг/сут). Это подтверждалось также и достоверным различием остаточных Ph-позитивных клеток в аспиратах костного мозга (21,6 ± 7,2 и 5,3 ± 0,37; p = 0,05). Мы предполагаем, что это связано с тем, что группы различались по чувствительности опухолевых клеток к ИМ, что совпадает с результатами исследования концентрации ИМ в плазме [13]. По результатам третьего цитогенетического контроля можно говорить о плато с сохраняющейся тенденцией более хорошего ЦО на меньших дозах ИМ.

У больных в ПХФ ХМЛ (табл. 2) результаты лечения ИМ за 18-месячный период цитогенетического мониторинга характеризовались меньшей частотой достижения ПЦО и БЦО. При этом средняя доза ИМ по 6-месячным периодам наблюдения была несколько выше, чем у больных в РХФ за счет более высоких доз ИМ в соответствии с клиническими показаниями. В первом цитогенетическом контроле на дозе ИМ 381,8 ± 26 мг/сут было получено 60% ПЦО, а в подгруппе больных, где доза ИМ составляла 291 ± 18 мг/сут, ЦО не было зафиксировано. За последующие периоды наблюдения (12 и 18 мес) сохранилась тенденция, как и в РХФ ХМЛ, когда в подгруппах больных с меньшей суточной дозой ИМ была достигнута более высокая категория ЦО. Так, ко второму цитогенетическому контролю (6–12 мес) в под-

группе больных, получавших ИМ в средней дозе 472,3 ± 40 мг/сут ПЦО не отмечено, а у леченных ИМ в дозе 362,9 ± 16 мг/сут ПЦО составлял 52,3%; в период 12–18 мес на дозе 536,8 ± 80 мг/сут ПЦО не было, а на дозе 375,3 ± 42 мг/сут зафиксировано 58,4% ПЦО. Выявленная тенденция получения более высокой категории ЦО на меньших суточных дозах ИМ в периоды 12–18 мес мониторинга является идентичной результатам у больных в РХФ и связана с наличием наиболее чувствительной к ИМ подгруппы больных, которым было достаточно дозы ИМ менее 400 (362,9–381,8) мг/сут. Более резистентным пациентам не хватало

Таблица 2. Динамика ЦО у 44 больных ХМЛ в ПХФ в течение 18 месяцев лечения ИМ в зависимости от ССД препарата

| Месяцы лечения | n | ССД | Категория ЦО, % | |
|----------------|----|---------------------|-----------------|------|
| | | | ПЦО | БЦО |
| 6 | 44 | 381,8 ± 26 (n = 20) | 60 | 75 |
| | | 346,7 (n = 44) | 27,2 | 34 |
| | | 291,1 ± 18 (n = 24) | — | — |
| 12 | 30 | 472,3 ± 40 (n = 10) | — | 7,7 |
| | | 410,7 (n = 30) | 33,3 | 38,9 |
| | | 362,9 ± 16 (n = 20) | 52,3 | 56,6 |
| 18 | 14 | 536,8 ± 80 (n = 6) | — | 18,2 |
| | | 442,7 (n = 14) | 30,4 | 43,4 |
| | | 375,3 ± 42 (n = 8) | 58,4 | 64,7 |

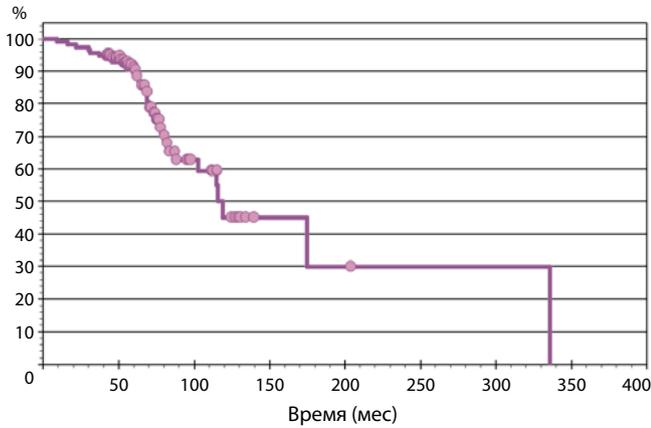


Рис. 2. ОВ 116 больных ХМЛ в РХФ, ПХФ и ФА

реально получаемой дозы ИМ (472,3–536,8 мг/сут), притом, что назначаемые дозы составляли от 600 до 800 мг/сут.

У больных в ФА ХМЛ (табл. 3) категории ЦО были ниже, чем в группах больных с РХФ и ПХФ ХМЛ. При этом реальная ССД ИМ была выше, чем у больных в хронической фазе. Это свидетельствует о формирующейся рефрактерности к ИМ у большинства больных в ФА, которая не преодолевалась увеличением дозы ИМ, что свидетельствует о необходимости назначения ингибиторов тирозинкиназ 2-й линии. ПГО у больных в ФА к 3-м месяцам лечения ИМ был получен в 75% случаях. После 6-, 12-месячного цитогенетических контролей повышение дозы ИМ проведено всем больным с категорией отсутствия ЦО и минимального ЦО: у 60,7% больных и у 80% больных соответственно. Разделение пациентов на подгруппы в зависимости от ССД ИМ показало, что в период первых 6 мес лечения большая доза ИМ сопровождалась более

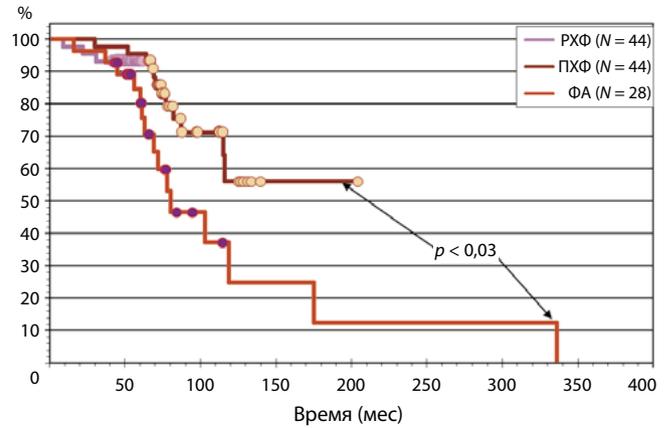


Рис. 3. ОВ больных ХМЛ в зависимости от фазы болезни

высокой категорией ЦО (БЦО — 73,3%, включая ПЦО — 33,3%). К 12-месячному периоду оценки определилась подгруппа больных с хорошим ЦО на меньшей дозе ИМ, чем в группе сравнения, что свидетельствовало, возможно, о большей чувствительности опухолевых клеток к препарату у этих больных. К 18-ти месяцам наблюдения в подгруппе больных с более высокой ССД ИМ (773 ± 25 мг) было получено более высокое количество ЦО (БЦО — 80%).

Анализ ОВ (Ме) показал, что в целом по группе она составляла 120 мес (рис. 2). Отмечены достоверные различия в подгруппах ПХФ и ФА, причем для больных в ФА она составляла 80 мес, а в РХФ Ме не достигнута (рис. 3). Пятилетняя ОВ в РХФ составляла 94%. Семилетняя ОВ пациентов в ПХФ была 70%, что является хорошим результатом в реальной практике при сравнении с 7-летней ОВ в клинических исследованиях, равной 85% [14].

Заключение

Таким образом, проведенное проспективное клиническое исследование, основанное на организационных принципах практического здравоохранения, позволило визуализировать качественные показатели реальной (широкой) клинической практики и определить факторы, влияющие на эти результаты. Прежде всего, следует отметить нарастание ЦО в течение 18-месячного периода наблюдения. Однако, значения этих результатов (ПЦО и БЦО) были ниже, чем в опубликованных клинических исследованиях, в которых предусматривается селективный принцип включения больных. Это было связано с недостаточной ССД ИМ, которая зависела от переносимости препарата, комплаентности, и запаздывающим централизованным обеспечением препаратом. В среднем, у 116 больных ССД ИМ была ниже средней дозы по группам в 52,1% случаев. При оценке ССД выявлены подгруппы пациентов, дающих большие ПЦО и БЦО на меньших дозах, чем в подгруппе сравнения. Это связано предположительно с большей чувствительностью опухолевых клеток этих больных к ИМ, чем

Таблица 3. Динамика ЦО у 28 больных ХМЛ в ФА в течение 18 месяцев лечения ИМ в зависимости от ССД препарата

| Месяцы лечения | n | ССД | Категория ЦО, % | |
|----------------|----|------------------------|-----------------|------|
| | | | ПЦО | БЦО |
| 6 | 28 | 587 ± 16 (n = 15) | 33,3 | 73,3 |
| | | $572,9$ (n = 28) | 17,9 | 39,3 |
| | | 532 ± 18 (n = 13) | — | — |
| 12 | 16 | $696,7 \pm 38$ (n = 9) | — | — |
| | | $627,2$ (n = 16) | 13,3 | 20 |
| | | $572,6 \pm 36$ (n = 7) | 33,3 | 50 |
| 18 | 12 | $773,3 \pm 25$ (n = 5) | 20 | 80 |
| | | 675 (n = 12) | 16,7 | 41,7 |
| | | 626 ± 43 (n = 7) | 14,3 | 14,3 |

в группе сравнения. Полученные результаты дают основание считать, что применение более эффективных организационных технологий в управлении качеством лечебного процесса большой группы больных позволило приблизить дозировку препарата к нормативной и улучшить непосредственные результаты. Отдаленные результаты лечения — ОВ — были ниже, но сравнимы с опубликованными в зарубежных иссле-

дованиях [15]. Из полученных результатов складывается и другое предположение, свидетельствующее о том, что в рамках организации предпринятого научного исследования замена ИМ на ингибитор тирозинкиназ 2-й линии, обладающий большим терапевтическим ресурсом, может улучшить результаты лечения больных ХМЛ в широкой клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vysotskaya L.L., Golenkov A.K., Trifonova E.V. et al. Efficacy of the expanded treatment program with imatinib mesylate in 109 patients with chronic myeloid leukemia (CML) — EHA-haematologica. Hematol 2007;532:abstr. 1496.
2. Gambacorti C., Talpaz M., Sawyers C. et al. Five year follow-up results of a phase II trial in patients with late chronic phase chronic myeloid leukemia treated with Imatinib who are refractory/intolerant of interferon alfa. Blood 2005;106:317a. Abstr. 1089.
3. Cervantes F., Hernandez-Boluda J.C., Steegmann G.L. et al. Imatinib mesylate therapy of chronic phase chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to interferon: results and prognostic factors for response and progression — free survival in 150 patients. Haematol 2003;88:1117–22.
4. Hughes T.P., Kaeda J., Branford S. et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;349:1423–32.
5. Baccarani M., Guilhot F., Larson R.A. et al. Outcomes by cytogenetic and molecular response at 12 and 18 months of imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP) in the IRIS trial [abstract]. Blood 2006;108:abstr. 2138.
6. Cortes J., Talpaz M., O'Brien S. et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. Clin Cancer Res 2005;11:3425–32.
7. Kantarjian H.M., O'Brien S., Cortes J.E. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive, accelerated — phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. Clin Cancer Res 2002;8(7):2167–76.
8. Lahaye N., Riehm B., Berger U. et al. 4,5 year follow-up of response and resistance in 300 patients with BCR-ABL positive leukemias treated with imatinib in a single center. Cancer 2005;103:1659–69.
9. Голенков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В., Гуров А.Н. Организационные и клинические аспекты лечения хронического миелолейкоза гливекком в широкой клинической практике. Вестн гематол 2008;4(4):29–32.
10. Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В., Голенков А.К. Эффективность лечения хронического миелолейкоза гливекком в широкой клинической практике. Гематол и трансфузиол 2008;53(6):17–22.
11. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006; 355:2408.
12. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S.G. et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Blood 2006;108:1835–40.
13. Куцев С.И., Оксенюк О.С., Кравченко Е.Г. и др. Лекарственный мониторинг терапии хронического миелолейкоза иматинибом. Клиникогематол 2010; 3(1):1–9.
14. O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J. et al. International randomised study of interferon versus ST1571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). Blood 2008; 112(11):6. Abstr. 186.
15. Kantarjian H.M., O'Brien S.G., Jabbour E. et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. Blood 2012; 119(9):1981–7.

ОТ РЕДАКЦИИ / FROM EDITION



Учитывая важность проблемы лечения больных ХМЛ в практических условиях ЛПУ различного уровня, редакция сочла возможным публикацию статьи А.К. Голенкова и соавт. «Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике», несмотря на неоднозначность оценки рецензентами проведенного исследования и выводов, сделанных авторами, с надеждой на активное участие читателей в обсуждении заявленной данной публикацией работы.

Ждем Ваших писем.

Патогенез и терапия анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у онкогематологических больных (обзор современной литературы)

Н.А. Романенко

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

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

В статье представлен обзор литературы по механизмам развития анемии у больных онкогематологическими заболеваниями. Приведена классификация хронической анемии и методы ее коррекции. Подробно описаны механизмы действия, показания и побочные эффекты препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО). Приведены алгоритмы лечения хронической анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови с помощью препаратов рЭПО. Представлен анализ эффективности препаратов рЭПО, используемых для терапии анемии у больных различными видами онкологических заболеваний. Представлены рекомендации ASCO/ASH по применению препаратов рЭПО у различных категорий больных.

Ключевые слова: анемия, неходжкинские лимфомы, лимфопролиферативные заболевания, множественная миелома, хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром, гемоглобин, эритропоэтин, дарбэпоэтин, химиотерапия, трансфузии эритроцитов

Pathogenesis and therapy of anemia in oncohematology patients with recombinant erythropoietin agents (review)

N.A. Romanenko

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

The article presents a literature review on the mechanisms of anemia in patients with hematologic malignancies and a classification of chronic anemia and methods of its correction. It describes in detail the mechanism of action, indications and side effects of recombinant erythropoietin (rEPO). It gives anemia treatment algorithms with rEPO in patients with chronic blood malignancies. The analysis of rEPO efficacy is shown in anemia treatment in patients with various types of cancer. It presents the recommendations of ASCO/ASH for the use of rEPO in various patients categories.

Key words: anemia, non Hodgkin's lymphomas, lymphoproliferative disorders, multiple myeloma, chronic myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, hemoglobin, erythropoietin, darbepoetin, chemotherapy, red blood cell transfusion

Введение

Хроническая анемия при заболеваниях системы крови является одним из проявлений и, в то же время, осложнением болезни. Встречаемость ее различна и зависит от диагноза и фазы заболевания. Частота анемии может увеличиваться в ходе проводимого химиотерапевтического (ХТ) или лучевого лечения. Так, при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ), например, при лимфогранулематозе (болезнь Ходжкина), при первичном осмотре анемия выявляется у 22,0 % больных и возрастает в ходе ХТ до 54,5 %, при неходжкинских лимфомах (НХЛ) с 34,9 до 73,7 %, при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) с 30,1 до 72,9 %, при множественной миеломе (ММ) с 56 до 77,4 % [1, 2]. В то же время при острых миелоидных и лимфоидных лейкозах, миелодиспластическом синдроме (МДС) на момент постановки диагноза анемия выявляется у 60–98 %, при первичном миелофиброзе (ПМФ) — до 38 % (с уровнем гемоглобина < 100 г/л) [3–5]. Для больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), эссенциальной тромбоцитемией анемия на ранних стадиях болезни не характерна. Однако частота ее может существенно возрастать на фоне лечения

и при прогрессировании заболевания. Так, при ХМЛ на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы, в результате токсического влияния препарата на гемопоэз, анемия наблюдается у 68–83 % больных [6–8]; у больных эссенциальной тромбоцитемией в фазе бластного криза анемия выявляется в 74 % [9].

Важно отметить, что анемия существенно ухудшает качество жизни, вызывая многочисленную симптоматику, обусловленную коронарной недостаточностью, и включает общую слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышку, боль в грудной клетке, головную боль, тахикардию, различные аритмии, снижение умственной и физической активности, а также подавленность. У пациентов старшей возрастной группы отмечается учащение приступов стенокардии [3, 10]. Многообразные симптомы анемии приводят к депрессии, потере трудоспособности и дезадаптации в семейной и общественной жизни. Кроме того, анемия может ухудшать эффективность ХТ за счет уменьшения оксигенации опухоли, снижения доступности химиопрепарата к клеткам-мишеням, а также увеличивать риск сердечных осложнений за счет интоксикации при ХТ [10].

Патогенез хронической анемии у онкогематологических больных

Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови развивается вследствие многих патогенетических механизмов, из которых в большинстве случаев она вызвана выраженной опухолевой инфильтрацией с вытеснением нормального гемопоэза, подавлением эритропоэза провоспалительными цитокинами (ФНО- α , интерлейкин-1, интерферон- γ и др.), снижением секреции эндогенного эритропоэтина (ЭЭ) и супрессией чувствительности рецепторов эритропоэтина, дизэритропоэзом, гемолизом, нарушением обмена железа, геморрагическим синдромом [10–12]. Важная роль в патогенезе анемии отводится провоспалительным цитокинам. Они укорачивают период жизни эритроцитов, нарушают утилизацию железа, в том числе за счет регуляторного гормона гепсидина. Гепсидин является отрицательным регулятором гомеостаза железа (повышение железа в сыворотке крови увеличивает концентрацию гепсидина и «выключается» механизм всасывания и транспорта железа в организме); кроме того, гепсидин является белком острой фазы воспаления, т. е. при воспалительных процессах концентрация гепсидина возрастает в сотни раз [13]. Поэтому при воспалительном процессе или высокой активности опухоли уровень гепсидина в крови существенно возрастает и блокирует всасывание железа, приводя к его функциональному дефициту в организме [12, 13]. Кроме того, провоспалительные цитокины снижают продукцию ЭЭ, синтезируемого почками (истинный дефицит ЭЭ), и существенно уменьшают чувствительность рецепторов, находящихся на клетках эритрона, к эритропоэтину (функциональный дефицит ЭЭ) [14, 15].

В патогенетическом лечении анемии при гемобластозах важная роль принадлежит противоопухолевой терапии (ХТ, гормонотерапия, таргетная терапия), позволяющей редуцировать опухолевую массу клеток, уменьшить активность и продукцию провоспалительных цитокинов, синтезируемых клетками иммунной системы. Но и сама ХТ обладает токсическим влиянием на эритропоэз, тем самым способствуя развитию анемии. Следовательно, учитывая, что в большинстве случаев одним из ключевых звеньев патогенеза анемии при опухолевых заболеваниях системы крови является истинный или функциональный дефицит ЭЭ, назначение препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) является патогенетическим методом ее лечения [16–18], для оценки эффективности которого положительным ответом принято считать ежемесячный прирост уровня гемоглобина на 10 г/л или на 20 г/л в течение 8–12 недель терапии препаратом рЭПО [17–19].

Классификация хронической анемии и ее коррекция

Хроническую анемию у больных с различными опухолевыми заболеваниями, в том числе системы крови, классифицируют в соответствии с критериями

NCICTC (National Cancer Institute Common Terminology Criteria version 3.0) или EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [8, 19, 20]. По степени тяжести в зависимости от уровня гемоглобина выделяют: I степень тяжести — легкая анемия, при которой уровень гемоглобина ниже нормальных значений, но не ниже 100 г/л; II степень тяжести — уровень гемоглобина соответствует 80–99 г/л (умеренная анемия); III степень — уровень гемоглобина 79–65 г/л (выраженная анемия); IV степень тяжести — уровень гемоглобина 64 г/л и менее (тяжелая или угрожающая жизни анемия) [8, 17]. Эта классификация благодаря количественному лабораторному показателю (уровень гемоглобина) позволяет выбрать метод коррекции анемии — патогенетический (назначение препаратов рЭПО), заместительный (трансфузии эритроцитов) или наблюдательный.

При анемии тяжелой степени больным показаны трансфузии эритроцитов ввиду высокого риска развития опасных для жизни гипоксических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушений микроциркуляции почек, головного мозга, что в конечном итоге может привести к коматозному состоянию больного и даже летальному исходу. В то же время при выраженной анемии (за исключением острой кровопотери, гемолиза), которая развивается постепенно в течение нескольких недель или месяцев, у больных срабатывают компенсаторные механизмы (в виде увеличения сердечного выброса, сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо с увеличением отдачи кислорода в тканях), позволяющие обеспечить достаточное кровоснабжение органов и тканей [21]. У таких пациентов эритроциты переливают только для купирования важнейших симптомов, обусловленных анемией. При умеренной анемии, как правило, трансфузии эритроцитов не проводят, если у пациентов нет признаков сердечной недостаточности. Однако эти больные могут субъективно испытывать признаки анемии, у них снижается работоспособность, наблюдается семейная и социальная дезадаптация. Кроме того, проведение ХТ может приводить к усугублению тяжести анемии, что в последующем может потребовать гемотрансфузии эритроцитов. Поэтому для этой категории пациентов и для больных с выраженной анемией (в том числе получающих переливания эритроцитов) существует патогенетический метод терапии анемического синдрома — назначение препаратов рЭПО, которые увеличивают уровень гемоглобина, улучшают качество жизни пациентов и уменьшают количество переливаний эритроцитов, тем самым снижая риски осложнений, ассоциированные с трансфузиями эритроцитов [18, 19, 22–24].

Препараты рекомбинантного эритропоэтина, их применение, предосторожности при назначении

Основной механизм действия препаратов рЭПО заключается в блокировании апоптоза эритроидных

элементов, стимуляции эритроидного ростка с усилением пролиферации и дифференцировки клеток эритрона, что приводит к повышенному выходу эритроцитов в кровотоки [14, 16, 18, 25]. Кроме того, эритропоэтин оказывает и другие положительные воздействия на организм. Так, данный гормон обладает нейропротективным свойством, уменьшая площадь инфаркта мозга на 50–75%, что было показано в эксперименте на крысах с ишемией головного и спинного мозга [18, 26–28]. Также эритропоэтин обладает и кардиопротективным действием, благодаря повышению уровня гемоглобина и непосредственному воздействию на клетки миокарда, что приводит к увеличению фракции выброса желудочков, улучшению перфузии миокарда, и тем самым уменьшает площадь ишемии и инфаркта миокарда [29–31]. Есть работы, в которых показана супрессорная активность этого гормона на фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), который индуцирует эндотелин-1, благодаря чему уменьшается продукция эндотелина-1, тем самым увеличивается общая антиоксидантная активность клеток [32]. Перечисленные эффекты позволяют использовать препараты рЭПО в терапии анемического синдрома.

В настоящее время выпускается несколько типов рЭПО. В РФ для лечения анемии у онкологических больных зарегистрированы эпоэтин альфа, эпоэтин бета и дарбэпоэтин альфа (ДА). Различие между ними состоит в структуре молекулы (в ДА содержится большее число сиаловых кислот), что изменяет фармакокинетику препарата, уменьшая сродство с рецептором эритропоэтина, но удлиняя период полувыведения ($T_{1/2}$) [18, 33, 34]. Так, $T_{1/2}$ эпоэтина альфа при подкожном введении составляет 24 ч, эпоэтина бета — 28 ч, ДА — 73 ч [35]. Благодаря тому, что в молекуле ДА (Аранесп (ООО «Амджен», Нидерланды)) степень гликозилирования и молекулярная масса выше, у препарата существенно удлинен $T_{1/2}$, вследствие чего препарат имеет несколько большую активность в отношении воздействия на рецептор эритропоэтина [18, 35]. Поэтому обычно ДА вводится в пролонгированном режиме — 1 раз в 3 недели по 6,75 мкг/кг массы тела или 500 мкг на введение.

Следует подчеркнуть, что все препараты рЭПО высокоэффективны для коррекции анемии у онкогематологических больных [10, 23, 36]. Однако, если введение препарата с частотой 3 раза в неделю (для эпоэтина альфа и бета) в стационарных условиях приемлемо, то в амбулаторных — удобнее использовать пролонгированный режим назначения, т. е. 1 раз в 3 недели (для ДА). Более того, лечение с использованием пролонгированного режима введения позволяет синхронизировать рЭПО с курсовой ХТ, так как циклы ХТ чаще повторяются через 14–21–28 дней (VD, PAD, R-СНОР-14, R-СНОР-21, R-FC и др.) [23, 37–40].

У большинства пациентов переносимость препаратов рЭПО удовлетворительная и редко возникают

опасные для жизни осложнения. Тем не менее, возможно увеличение частоты развития различных видов тромбозов (тромбоз артерий нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз поверхностных или глубоких вен нижних конечностей и т. д.) у онкологических больных, получающих препараты рЭПО, что приводит к снижению их выживаемости [41–44]. Так, установлено, что частота различных тромбозов увеличивается в 1,5 раза на фоне назначения рЭПО, особенно у больных, быстро повысивших гемоглобин до уровня > 130 г/л по сравнению с больными, не получавшими эритропоэстимулирующего лечения [10, 43, 45–47]. В тоже время у онкологических больных, получавших трансфузии эритроцитов, констатировано увеличение частоты венозных и артериальных тромбозов практически в 2 раза по сравнению с пациентами, их не получавшими (7,2% и 5,2% против 3,7%, и 3,0% соответственно), что было показано А.А. Khorana et al. в ходе ретроспективного анализа более 504 тыс. историй болезни онкологических пациентов [48]. Поэтому для снижения вероятности тромботических осложнений в клинических рекомендациях ASCO/ASH было рекомендовано считать целевым уровнем гемоглобина до 110 г/л, являющийся безопасным для пациентов, получающих препараты рЭПО [23, 35].

Эффективность рекомбинантного эритропоэтина у больных с различными формами гемобластозов

Препараты рЭПО назначают при многих ЛПЗ, солидных опухолях, некоторых миелопролиферативных заболеваниях, например МДС. Показанием для их назначения является анемия, вызванная токсическим влиянием ХТ на эритропоэз, а не высокой опухолевой активностью и действием провоспалительных цитокинов [23].

По данным многочисленных исследований, положительный ответ на эритропоэстимулирующую терапию наблюдается с различной частотой и зависит от нозологии, фазы заболевания, предлеченности пациента, активности опухолевых клеток и чувствительности их к ХТ [10].

Среди гематологических больных наиболее часто рЭПО назначаются пациентам с ЛПЗ. Так, M. Hedenus et al. в рамках многоцентрового рандомизированного исследования изучили эффективность ДА, вводимого 1 раз в неделю по 2,25 мкг/кг, у пациентов со злокачественными заболеваниями лимфатической ткани с анемией, индуцированной ХТ, и установили, что положительный ответ на ДА наблюдался у 65% больных, в то время как в группе плацебо — лишь у 24% ($p < 0,001$). При этом трансфузионная зависимость от эритроцитов в группе ДА отмечалась у 31% пациентов против 48% в группе с плацебо [22]. Похожие результаты получены и Н.А. Романенко и соавт., которые использовали ДА по 500 мкг 1 раз в 3 недели; положительный ответ авторы наблюдали у 66,7% больных [17].

Хорошие результаты получены в группе больных с различными формами НХЛ. Так, С. Haioun et al. оценили эффективность различных видов рЭПО у пациентов с НХЛ ($n = 1829$) с анемией, индуцированной ХТ (R ± СНОР-14 и R ± СНОР-21) в реальной клинической практике в рамках многоцентрового исследования (в наблюдательном исследовании принимали участие клиники из 14 европейских стран и Австралии) и выявили, что больные, получавшие рЭПО ($n = 404$), в 89 % случаев достигли целевого уровня гемоглобина 100–120 г/л [39]. При этом в группе больных со стартовым уровнем гемоглобина < 100 г/л целевого уровня гемоглобина не выше 120 г/л достигли 92 % больных, получавших дарбэпоэтин, 78 % больных, получавших эпоэтин альфа, и 81 % больных, получавших эпоэтин бета.

R. Delaigie et al. в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы «GELA» изучали влияние использования ДА на выживаемость больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, получавших курсы терапии R-СНОР-14 и R-СНОР-21. В исследование включено 602 пациента, средний возраст которых составил 70 лет. Все больные были рандомизированы на 2 группы: группа пациентов стандартного лечения ($n = 362$), т. е. получавших трансфузии эритроцитов и рЭПО, и экспериментальная группа больных ($n = 238$), которым назначали ДА для поддержания уровня гемоглобина 130–150 г/л. Авторами установлено, что ДА оказал позитивное влияние на выживаемость (3-летняя выживаемость без прогрессии составила 66 % в группе дарбэпоэтина и 58 % в группе стандартного лечения анемии ($p = 0,04$)) и на выживаемость без признаков заболевания (76 % против 67 % соответственно; $p = 0,02$). При этом была отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости в группе дарбэпоэтина (HR 0,81; CI 95 % 0,57–0,94; $p = 0,01$) [40].

При ММ F. Dammacco et al. положительный ответ на рЭПО наблюдали у 75 % пациентов против 21 % больных, которые получали плацебо. При этом ими показано, что применение рЭПО позволяет не только повысить уровень гемоглобина крови, но и значительно уменьшить частоту трансфузий эритроцитов по сравнению с плацебо-контролем (28 % в группе рЭПО и 47 % в группе плацебо; $p = 0,017$) [49, 50]. В ходе проведенного метаанализа нескольких исследований M. Mittelman показал, что результативность рЭПО может широко варьировать (от 25 до 85 %) вследствие разнородности групп больных. Например, у химиорезистентных пациентов с тяжелой анемией, зависящих от переливаний эритроцитов, результаты терапии рЭПО были плохими, а у больных с легкой или умеренной анемией, эффективно реагиовавших на противоопухолевое лечение, часто наблюдался положительный ответ на эритропоэстимулирующую терапию [51]. В целом же эффективность коррекции анемии у больных ММ с помощью рЭПО составляет около 65 % [52, 53]. Влияние рЭПО на частоту тромбо-

эмболических осложнений и показатели выживаемости больных ММ, получающих в качестве первой линии терапию по схеме МР или VMP оценены в рандомизированном многоцентровом исследовании VISTA [54]. Оказалось, что частота тромбоэмболических осложнений не различалась существенно между группами пациентов, получавшими и не получавшими рЭПО (3 % и 2 % соответственно) на фоне ХТ. Применение рЭПО не оказало негативного влияния также и на показатели времени до прогрессирования и общей выживаемости. Напротив, больные, получавшие трансфузии эритроцитарной массы, имели существенно худшие показатели общей выживаемости ($p < 0,0001$), чем больные, не получавшие трансфузий.

У пациентов с МДС обычно анемию корректируют с помощью переливаний эритроцитов. В начале заболевания, как правило, проводят редкие трансфузии 1–2 дозы в 2 месяца, но с течением времени заболевание прогрессирует и количество переливаний возрастает до 4–6 доз в месяц, что через 1–3 года приводит к перегрузке организма железом и развитию гемосидероза. Кроме того, трансфузии эритроцитов увеличивают риск трансмиссивных инфекций, иммунных реакций. Поэтому продолжается изучение препаратов рЭПО для данной категории больных, что в будущем, возможно, поможет продлить период жизни без трансфузий и тем самым увеличить продолжительность жизни пациентов. В ходе изучения результатов многоцентровых исследований V. Santini показал, что у больных с МДС положительный ответ на препараты рЭПО достигается в 19–68 % случаев и зависит во многом от клинического варианта заболевания (хуже при рефрактерной анемии с избытком бластов) и длительности трансфузионного анамнеза [55]. A. Villegas et al. показали, что 70,5 % пациентов с легкой и промежуточной формой МДС (по IPSS) отвечают на лечение ДА [56]. Близкие результаты получены и S. Park et al., наблюдавшими положительный ответ у 63,1 % пациентов с низким и промежуточным риском МДС по IPSS [57]. При этом авторами обоих исследований отмечено, что результативность выше у пациентов с низким уровнем ЭЭ (< 500 МЕ/мл), коротким трансфузионным анамнезом, более ранним назначением рЭПО с момента постановки диагноза [55, 56].

Дискуссионным остается вопрос по использованию препаратов рЭПО в группе пациентов с некоторыми видами миелопролиферативных заболеваний ввиду предполагаемого риска прогрессирования опухолевого клона клеток и увеличения риска тромбозов. Так, в работе F. Cervantes et al. [58] у пациентов с ПМФ положительный ответ констатирован у 45 % больных, получавших эпоэтин альфа (отмена или уменьшение на 50 % частоты трансфузий эритроцитов и увеличение уровня гемоглобина на 20 г/л). В настоящее время при ПМФ рЭПО не рекомендованы вследствие высокой частоты тромбозов, снижающих продолжительность жизни пациентов.

В терапии больных ХМЛ в качестве таргетной терапии используют высокоэффективные ингибиторы тирозинкиназы, позволяющие добиться у больных полной цитогенетической ремиссии более чем в 80 % случаев. Однако миелотоксический побочный эффект препаратов этой группы часто вызывает анемию различной степени тяжести (до 68 % больных, из которых 10–11 % пациентов нуждаются в заместительных переливаниях эритроцитов и временном прекращении таргетной терапии) [6–8]. Для остановки прогрессирования анемии и с целью избежать отмены ингибиторов тирозинкиназы и снижения эффективности лечения ХМЛ, у этой категории больных, в ряде исследований, используют препараты рЭПО. Как показали J. Cortes et al., эффективность эритропоэстимулирующих препаратов у пациентов с ХМЛ при анемии, обусловленной токсическим влиянием иматиниба, составляет 68 % [6]. Однако необходимо подчеркнуть, что хотя рЭПО не приводит к прогрессированию ХМЛ, вероятность возникновения тромбозов у этих пациентов существенно увеличивается, что было показано F.P. Santos et al. Так, тромботические осложнения наблюдались у 8,5 % пациентов с ХМЛ, получивших терапию рЭПО, в то время как без эритропоэстимулирующей терапии — лишь у 2,6 % [8]. Следовательно, у данной группы больных, назначая рЭПО, необходимо помнить о таком осложнении и проводить профилактическое лечение тромбозов антиагрегантами или даже антикоагулянтами.

Широкое распространение в клинической практике получило назначение рЭПО в пролонгированном режиме при анемии, обусловленной ХТ, у больных с солидными опухолями и гемобластозами [38, 59–61]. Так, S. Nagel et al. [59], изучая эффективность ДА (II фаза) при анемии, индуцированной карбоплатином и эпопозином, у 74 больных мелкоклеточным раком легкого, показали, что ДА не влиял на беспрогрессивную выживаемость пациентов. В то же время назначение рЭПО существенно улучшило качество жизни и уменьшило количество переливаний эритроцитов у больных с выраженной и тяжелой анемией по сравнению с контролем (сохранялись трансфузии у 19,4 % и 38,9 % соответственно), не влияя на эффективность ХТ. W. Eisterer et al. показали, что при назначении ДА при уровне гемоглобина 90–100 г/л у онкологических больных ($n = 309$) на фоне ХТ потребность в трансфузиях эритроцитов значительно ниже, чем при назначении при уровне гемоглобина < 90 г/л (19 % и 50 % больных соответственно) ($p = 0,0002$) [60]. В целом же, эффективность ДА (повышение уровня гемоглобина > 110 г/л), назначаемого в дозе 500 мкг однократно в 3 недели, составляла 83 %.

Близкие результаты получены D.P. Steensma et al. Достижение порогового уровня гемоглобина 120 г/л или его повышение на 20 г/л наблюдалось у 69,5 % больных немиелоидными опухолевыми заболеваниями [61].

В своей работе по изучению эффективности ДА у 1290 больных раком легкого, молочной железы, яич-

ников и колоректальным раком с анемией (уровень гемоглобина < 100 г/л) S. Van Belle et al. показали, что у 63 % пациентов удерживался или повышался гемоглобин до уровня ≥ 100 г/л. При этом к 9-й неделе наблюдения у 13 % пациентов гемоглобин составлял > 120 г/л, у 33 % — от 100 до 120 г/л, у 17 % больных он сохранялся на уровне < 100 г/л, стабильно не снижаясь. Учитывая строгое соблюдение показаний для назначения рЭПО (повышение гемоглобина до 130 г/л наблюдалось лишь у 10 % пациентов), авторы отметили редкие случаи осложнений в виде тромбозов, составившие лишь 0,3 % (у 4 больных) [38].

В нескольких недавно опубликованных метаанализах клинических исследований продемонстрировано, что у больных с различными видами солидных и немиелоидных гематологических заболеваний с анемией, обусловленной ХТ, рЭПО дарбэпоэтин эффективен в отношении коррекции анемии и снижении частоты трансфузий и не оказывает при этом негативного влияния на выживаемость и прогрессирование заболевания [62, 63].

Рекомендации ASCO/ASH по использованию эритропоэстимулирующих препаратов у онкологических и гематологических пациентов

Результат метаанализа многоцентровых рандомизированных исследований позволил Обществу американских клинических онкологов и гематологов разработать рекомендации по использованию эпоэтинов и ДА у больных немиелоидными опухолевыми заболеваниями [23].

Показанием для назначения препаратов рЭПО является анемия, индуцированная ХТ, с уровнем гемоглобина < 100 г/л [23, 62], а не наличие симптомов анемии и уровень гемоглобина < 110 г/л согласно рекомендациям EORTC [20]. Такой жесткий подход основан на том, что пациенты, получавшие эритропоэстимулирующие препараты, имели выживаемость ниже, чем больные, не получавшие рЭПО. Объяснение такого факта заключается в более частых тромботических осложнениях, возникающих при быстром повышении уровня гемоглобина > 120–130 г/л и в возможном прогрессировании онкологического заболевания, если пациенты не получали противоопухолевого лечения [23, 43, 62]. Поэтому при решении вопроса о назначении рЭПО необходимо учитывать потенциальный риск (тромбозы, выживаемость) и преимущества (сокращение числа трансфузий эритроцитов) для конкретного пациента.

Перед назначением рЭПО необходимо тщательное клинико-лабораторное обследование больного, которое позволит выявить или исключить причину анемии, лечение которой не требует назначения рЭПО. Для этого необходимо исследовать возможный дефицит железа, витамина B₁₂, фолиевой кислоты, наличие микрокровоотечения, воспалительного заболевания почек, гемолиза (особенно при ХЛЛ и НХЛ), а также

оценить уровень исходного сывороточного эритропоэтина (особенно при МДС). Очень важно оценить и риск развития тромбоза у пациента, которому планируется назначение рЭПО [23].

Положительным ответом на терапию рЭПО следует считать увеличение уровня гемоглобина на 10–20 г/л в течение 6–8 недель [17]. Отсутствие повышения гемоглобина за этот период, а также сохраняющаяся зависимость от трансфузий в прежнем режиме расценивается как неэффективность эритропоэстимулирующей терапии и требует ее прекращения.

Целевой уровень гемоглобина рекомендациями ASCO/ASH/EORTC определен как 120 г/л, но для каждого пациента он может быть индивидуальным. Однако принципиально важным является поддержание его на уровне, достаточном для того, чтобы избежать заместительного переливания эритроцитов.

Рекомендуется также проводить периодический мониторинг показателей обмена железа (сатурация трансферрина, уровень ферритина и др.), свидетельствующих о функциональном его дефиците в организме. Поэтому пациентам на эритропоэстимулирующей терапии рекомендуется проводить мониторинг содержания железа в организме и при его снижении назначать препараты железа, вводимые внутривенно, что приводит к значительному улучшению результативности терапии препаратами рЭПО [23, 41, 61, 64, 65].

Не показано назначение эритропоэстимулирующих препаратов пациентам, имеющим анемию, обусловленную опухолевой прогрессией, которые не получают противоопухолевой ХТ.

У пациентов с немиелопролиферативными заболеваниями (ММ, НХЛ, ХЛЛ), прежде всего, необхо-

димо с помощью ХТ и/или гормонотерапии редуцировать опухолевую массу. Часто у этих пациентов уже после 2–3 курсов ХТ увеличивается уровень гемоглобина и купируется анемия. Однако и сама ХТ может индуцировать анемию, для лечения которой показано назначение рЭПО, что является безопасным в отношении развития осложнений и не снижает продолжительности жизни пациентов [23, 38, 47].

Заключение

Приведенные данные показывают, что с помощью препаратов рЭПО можно достаточно успешно корригировать анемию у онкогематологических больных, не ухудшая беспрогрессивную выживаемость, как показано некоторыми исследованиями [54]. Назначение эритропоэстимулирующих препаратов позволяет уменьшить приблизительно в 2 раза количество трансфузий эритроцитов и существенно улучшить качество жизни больных, не снижая эффективности ХТ. Среди многообразия препаратов рЭПО существенным преимуществом обладают оригинальные препараты, используемые в пролонгированном режиме (вводимые 1 раз в 3 недели), так как они позволяют синхронизировать их введение с циклами ХТ. Учитывая вероятность возникновения тромбозов во время использования эритропоэстимулирующей терапии, врачу необходимо оценить, насколько польза от рЭПО будет выше, чем риск развития осложнений у конкретного пациента с анемией. В этой связи в рекомендациях ASCO/ASH пациентам, получающим рЭПО, планка целевого уровня гемоглобина снижена до 120 г/л, что, по данным многочисленных исследований, позволяет сократить риск тромбозов [23, 25, 38, 62].

ЛИТЕРАТУРА

1. Steurer M., Wagner 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.
2. Truong P.T., Parhar T., Hart J. et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33(5):465–8.
3. Leitch H.A., Vickers L.M. Supportive care and chelation therapy in MDS: are we saving lives or just lowering iron? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:664–72.
4. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl. 8):45–54.
5. Tefferi A., Lasho T.L., Jimma T. et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2012;87(1):25–33.
6. Cortes J., O'Brien S., Quintas A. et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2004;100(11):2396–402.
7. Quintás-Cardama A., De Souza Santos F.P., Kantarjian H. et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Cancer* 2009;115(17):3935–43.
8. Santos F.P., Alvarado Y., Kantarjian H. et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Cancer* 2011;117(5):982–91.
9. Passamonti F., Rumi E., Arcaini L. et al. Blast phase of essential thrombocythemia: A single center study. *Am J Hematol* 2009;84(10):641–4.
10. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропоэстимулирующими препаратами у больных лимфолифферативными заболеваниями. *Онкогематол* 2011;3:39–49.
11. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Уровень цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухолей- α , интерферона- γ , интерлейкина-6) у больных лимфолифферативными заболеваниями с анемическим синдромом. Анемия при лимфомах: научное издание. НГМУ. Новосибирск, 2008. С. 97–114.
12. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа. *Клин онкогематол* 2010;3(3):278–83.
13. Fleming R.E., Sly W.S. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding. *J Clin Inv* 2001;108:521–2.

14. Elliot S., Sinclair A.M. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biologics: Targets and Therapy* 2012; 6:163–89.
15. Tsopra O.A., Ziros P.G., Lagadinou E.D. et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor- α . *Acta Haematol* 2009;121(4):187–95.
16. Птушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. *Клин онкол* 2012; 14(1):58–63.
17. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Медицинская технология. СПб., 2011. 30 с.
18. Oster H.S., Hoffman M., Prutchi-Sagiv S. et al. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions. *Isr Med Assoc J* 2006;8(10):703–6.
19. Aapro M.S., Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008;13(Suppl. 3):33–6.
20. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258–70.
21. Приказ Минздрава РФ № 363 от 25 ноября 2002 года «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
22. Hedenus M., Adriansson M., San Miguel J. et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Brit J Haematol* 2003; 122:394–403.
23. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010;116(20):4045–59.
24. Romanenko N., Slascheva I., Golovchenko R., Abdulkadyrov K. Study of effectiveness recombinant human erythropoietin and quality of life in lymphoproliferative disorders patients with anemia. *Haematologica* 2011; 96(Suppl. 2):748.
25. Aapro M.S., Jelkmann W., Constantinescu S.N., Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Brit J Cancer* 2012; 106:1249–58.
26. Brines M.L., Ghezzi P., Keenan S. et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(19):10526–31.
27. Kaptanoglu E., Solaroglu I., Okutan O. et al. Erythropoietin exerts neuroprotection after acute spinal cord injury in rats: effect on lipid peroxidation and early ultrastructural findings. *Neurosurg Rev* 2004;27(2):113–20.
28. Kumral A., Uysal N., Tugyan K. et al. Erythropoietin improves longterm spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Behav Brain Res* 2004;153(1):77–86.
29. Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(2):250–6.
30. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest* 2003; 112(7):999–1007.
31. Wright G.L., Hanlon P., Amin K. et al. Erythropoietin receptor expression in adult rat cardiomyocytes is associated with an acute cardioprotective effect for recombinant erythropoietin during ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 2004;18(9):1031–3.
32. Yang W.S., Chang J.W., Han N.J., Park S.K. Darbepoetin alfa suppresses tumor necrosis factor- α -induced endothelin-1 production through antioxidant action in human aortic endothelial cells: role of sialic acid residues. *Free Radic Biol Med* 2011; 50(10):1242–51.
33. Cazzola M., Beguni Y., Kloczko J. et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003;122(3):386–93.
34. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19(11):2875–82.
35. Hoffmann M., Schwenger V. Erythropoiesis stimulating agents. *Ther Umsch* 2011;68(11):650–4.
36. Canon J., Vansteenkiste J., Bodoky G. et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(4):273–84.
37. Henry D.H. Guidelines and recommendations for the management of anemia in patients with lymphoid malignancies. *Drugs* 2007;67(2):175–94.
38. Van Belle S., Karanikiotis C., Labourey J.L. et al. Current practice of darbepoetin alfa in the management of haemoglobin levels in cancer patients undergoing chemotherapy — data from the CHOICE study. *Curr Med Res Opin* 2011;27(5):987–94.
39. Haioun C., Salar A., Pettengell R. et al. Anemia and erythropoiesis-stimulating agent administration in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone with/without rituximab chemotherapy: results from an observational study. *Leukemia & Lymphoma* 2011;52:796–803.
40. Delarue R., Haioun C., Coiffier B. et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl.); abstr. 9048).
41. Hedenus M., Birgegård G., Näsman P. et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007;21(4):627–32.
42. Henke M., Laszlj R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1255–60.
43. Hershman D.L., Buono D.L., Malin J. et al. Patterns of use and risks associated with erythropoiesis-stimulating agents among Medicare patients with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1633–41.
44. Wright J.R., Ung Y.C., Julian J.A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25(9):1027–32.
45. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914–24.
46. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):708–14.
47. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532–42.
48. Khorana A.A., Francis C.W., Blumberg N. et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168(21):2377–81.
49. Dammacco F., Silvestris F., Castoldi G.L. et al. The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy. *Int J Clin Lab Res* 1998;28(2):127–34.
50. 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.
51. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin Lymph* 2003;4(Suppl. 1):23–9.

52. Katodritou E., Terpos E., Zervas K. et al. Hypochromic erythrocytes (%): a reliable marker for recognizing iron-restricted erythropoiesis and predicting response to erythropoietin in anemic patients with myeloma and lymphoma. *Ann Hematol* 2007;86(5):369–76.
53. Romanenko N.A., Golovtshenko R.A., Kostroma I.I., Abdulkadyrov K.M. Study of efficacy recombinant human erythropoietin in multiple myeloma patients with anemia. *Haematologica* 2012;97(Suppl. 1):622.
54. Richardson P., Schlag R., Khuageva N. et al. Characterization of haematological parameters with bortezomib–melphalan–prednisone versus melphalan–prednisone in newly diagnosed myeloma, with evaluation of long-term outcomes and risk of thromboembolic events with use of erythropoiesis-stimulating agents: analysis of the VISTA trial. *Br J Haematol* 2011; 153(2):212–21.
55. Santini V. Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. *Oncologist* 2011;16(Suppl. 3): 35–42.
56. Villegas A., Arrizabalaga B., Fernández-Lago C. et al. Darbepoetin alfa for anemia in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes and positive predictive factors of response. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(5):951–60.
57. Park S., Kelaidi C., Sapena R. et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients. *Leuk Res* 2010;34(11):1430–6.
58. Cervantes F., Alvarez-Larrán A., Hernández-Boluda J.C. et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol* 2004;127(4):399–403.
59. Nagel S., Kellner O., Engel-Riedel W. et al. Addition of darbepoetin alfa to dose-dense chemotherapy: results from a randomized phase II trial in small-cell lung cancer patients receiving carboplatin plus etoposide. *Clin Lung Cancer* 2011; 12(1):62–9.
60. Eisterer W., Hussl C., Erb H. et al. RETRA: evaluating the transfusion rate with darbepoetin alfa 500 µg every 3 weeks in anaemic cancer patients receiving chemotherapy. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(2):355–63.
61. Steensma D.P., Sloan J.A., Dakhil S.R. et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol* 2011;29(1):97–105.
62. Ludwig H., Crawford J., Osterborg A. et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2838–47.
63. Vansteenkiste J., Glaspy J., Henry D. et al. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: Study-level and patient-level meta-analyses. *Lung Cancer* 2012;76(3):478–85.
64. Bastit L., Vandebroek A., Altintas S. et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1611–8.
65. Katodritou E., Speletas M., Zervas K. et al. Evaluation of hypochromic erythrocytes in combination with sTfR-F index for predicting response to r-HuEPO in anemic patients with multiple myeloma. *Lab Hematol* 2006;12(1):47–54.

Прогностическое значение оценки инициального поражения и раннего ответа на терапию при помощи позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФЛТ у пациентов с неходжкинскими лимфомами

Ю.Н. Ликарь^{1,2}, М.М. Дубровин^{1,2}

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

²Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США

Контакты: Юрий Николаевич Ликарь likar2007@gmail.com

Компьютерная томография (КТ) широко используется для мониторинга эффективности противоопухолевой терапии у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ). Однако КТ не позволяет отличить опухолевую ткань от остаточного образования и проводить оценку раннего ответа на терапию. Проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ по окончании терапии имеет высокое прогностическое значение с точки зрения результатов лечения. Однако значение данного метода в оценке раннего ответа на терапию так же лимитировано. В настоящей работе была выполнена оценка прогностической значимости накопления ^{18}F -ФЛТ до начала лечения и при проведении промежуточной ПЭТ (П-ПЭТ) у пациентов с ДВККЛ для результатов терапии.

Методы. Было проанализировано 39 историй болезни пациентов с ДВККЛ, которым выполняли ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ до начала лечения и на 10–12-й день после окончания первого курса противоопухолевой терапии. ПЭТ выполняли через 45–60 мин после в/в введения ^{18}F -ФЛТ в дозе 270–340 МБк. В очаге поражения определяли максимальное значение стандартного накопления (SUV_{max}). Оценка ответа на терапию выполнялась согласно принятым критериям во время и по окончании противоопухолевой терапии.

Результаты. ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ до начала терапии позволяла определить все лимфомные очаги поражения как и при использовании референтных методов (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ или КТ). Инициальное среднее значение SUV_{max} было достоверно ниже у пациентов, достигших полного ответа ($SUV_{max} = 6,3 \pm 1,6$), в сравнении с пациентами, не достигшими полной ремиссии ($SUV_{max} = 9,5 \pm 3,2$) ($p = 0,0176$). Выживаемость без прогрессии (PFS) за исследуемый период у пациентов с негативными и позитивными результатами П-ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ составила 85,1% и 35,7% соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. На небольшой группе пациентов с ДВККЛ было показано, что высокое накопление ^{18}F -ФЛТ до начала терапии является плохим прогностическим признаком. Дополнительно, позитивный результат П-ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ также является плохим прогностическим признаком при оценке PFS у пациентов с ДВККЛ.

Ключевые слова: ПЭТ, ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -ФЛТ, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

Predictive value of initial involvement and early response assessment using positron-emission tomography with ^{18}F -FLT in patients with non-Hodgkin lymphoma

Yu. N. Likar^{1,2}, M. M. Dubrovin^{1,2}

¹Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

The monitoring of treatment efficacy in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is generally performed by common computed tomography (CT). However, CT cannot distinguish between a real and residual tissue mass and in addition cannot be very useful in assessment of early response. ^{18}F -FDG Positron-emission tomography (PET) has high prognostic implications at treatment completion but is limited as an early predictor. We present the results of a retrospective study where we have evaluated predictive value of initial and interim-PET (I-PET) with ^{18}F -FLT on clinical outcome.

Methods. 39 patients were evaluated retrospectively with ^{18}F -FLT PET before treatment and interim ^{18}F -FLT PET after 1 cycles of chemotherapy. PET was performed 40–60 minutes after injection of 270–340 MBq of ^{18}F -FLT. Maximum standardized uptake values (SUV_{max}) were calculated on a lesion. Response was assessed according to protocol during and in the end of therapy.

Results. All lymphoma lesions identified by a reference method (^{18}F -FDG PET/CT or CT) showed increased focal tracer uptake of ^{18}F -FLT. Initial mean SUV_{max} was significantly higher in patients who showed progressive disease and partial response ($SUV_{max} = 9.5 \pm 3.2$) than in patients who achieved complete response ($SUV_{max} = 6.3 \pm 1.6$) ($p = 0.018$). PFS for positive and negative patients after interim ^{18}F -FLT PET was 85.1% and 35.7%, respectively ($p < 0.05$).

Conclusion. High initial ^{18}F -FLT uptake is a negative treatment response predictor in patients with DLBCL. Positive I-PET with ^{18}F -FLT is a negative PFS predictor compare to patients with negative I-PET.

Key words: PET, ^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT, diffuse large B-cell lymphoma

Введение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваний, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу. Диффузные В-крупноклеточные лимфомы (ДВККЛ) — самые частые виды НХЛ высокой степени злокачественности, для которых характерно агрессивное течение с плохим прогнозом.

В последние годы возможности эффективного лечения НХЛ, особенно ДВККЛ, значительно улучшились в связи с введением в практику комбинированной иммунохимиотерапии — сочетания курсов полихимиотерапии (ПХТ) с использованием химерного моноклонального анти-CD20 антитела ритуксимаба, которая стала стандартом лечения этой опухоли [1, 2]. Однако около 30% больных ДВККЛ не достигают стойкой ремиссии после терапии первой линии и, в конечном итоге, умирают от прогрессии заболевания. Современная терапия 2-й линии, базирующаяся на использовании высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток, эффективна у 30–35% пациентов, не ответивших на терапию или рецидивировавших после терапии первой линии [3]. Поэтому проблема повышения эффективности лечения все еще актуальна и продолжают исследования в разных направлениях с целью решения этой задачи.

Очевидно, что клиницистам очень важно иметь надежные «прогностические маркеры», которые изначально можно использовать для выбора максимально эффективной программы лечения, а в динамике выполнения этой программы — как критерии оценки эффекта, основываясь на которых можно было бы проводить коррекцию терапии. Эти проблемы решают уже много лет, прогностические показатели постоянно обновлялись по мере появления все более информативных диагностических методик. На основании тщательного изучения всех проявлений НХЛ было установлено, что, несмотря на появление современных подходов, все еще значимыми факторами неблагоприятного прогноза остаются давно известные клинко-лабораторные показатели, такие как возраст больного (старше 60 лет), общее состояние больного, повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, распространенность и локализация опухоли при наличии более одного экстранодального очага поражения. Эти показатели вошли в международный прогностический индекс (МПИ), определение которого является стандартным при оценке прогноза для пациента [4].

Однако, даже в рамках одной прогностической группы пациентов со сходным МПИ существуют значительные различия в результатах лечения, что дает основание продолжать поиск более четких прогностических критериев.

Мониторинг эффективности лечения, как правило, осуществляется по оценке размера опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ). К сожалению, по данным КТ, даже с использованием различных препаратов с целью контрастирования очагов поражения, невозможно определить различия между опухолевой тканью и остаточным образованием (фиброз, некроз). Кроме того, оценка раннего ответа на терапию при помощи КТ не является достоверной методикой, потому что для уменьшения размеров опухоли на фоне проводимой терапии может потребоваться длительное время. Разработка и использование методов молекулярной визуализации, основанных на определении различных радиофармпрепаратов (РФП) при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), в дополнение к существующим неинвазивным методам оценки параметров первичной опухоли, этапного или раннего ответа на терапию может стать тем «прогностическим маркером», значение которого будет, безусловно, коррелировать с исходом заболевания. Была показана эффективность ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) в диагностике ДВККЛ и доказана высокая чувствительность данной методики в определении очагов опухолевого поражения [5–7]. Показана взаимосвязь между накоплением ^{18}F -ФДГ в остаточной опухоли после окончания терапии и выживаемостью [6–8]. В ряде работ изучалась прогностическая значимость исследований ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на ранних стадиях лечения и было показано, что выполнение промежуточной ПЭТ (П-ПЭТ) после 2–4 курсов ПХТ с ритуксимабом может помочь определить пациентов с высоким риском развития рецидива [9–11]. Однако, до настоящего времени не обнаружена достоверная корреляция между накоплением ^{18}F -ФДГ при выполнении П-ПЭТ и риском развития рецидива или прогрессии заболевания у пациентов с НХЛ высокой степени злокачественности. Отсутствие корреляции отчасти связано с наличием противоречивых результатов, получаемых в исследованиях. Так, у некоторых пациентов отмечена длительная безрецидивная выживаемость несмотря на положительный результат накопления ^{18}F -ФДГ после П-ПЭТ [11–13].

РФП — аналог тимидина (3'-дезоксидеокси-3'- ^{18}F -флуоротимидин (^{18}F -ФЛТ)) — синтезирован для ПЭТ на основе цитостатического препарата zidovudine (AZT) и по своему механизму способен к накоплению в клетках с активной пролиферацией, что позволяет проводить неинвазивную визуализацию пролиферирующих тканей и злокачественных опухолей [14]. При изучении безопасности использования ^{18}F -ФЛТ в диагностической дозе было показано отсутствие каких-либо случаев токсичности или осложнений при введении ^{18}F -ФЛТ [15, 16]. Вводимая в/в диагностическая доза ^{18}F -ФЛТ составляет 0,0001–0,0009% от наименьшей кумулятивно-токсической дозы AZT. В недавно опубликованных исследованиях показана достоверная корреляция между пролиферацией опухолевых клеток

и накоплением ^{18}F -ФЛТ у пациентов с солидными образованиями и лимфомой [17–23]. В предварительных исследованиях было показано, что ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ может быть успешно использована для инициальной оценки опухолевого поражения, а также для оценки раннего ответа на терапию [17, 20, 23].

В выполненном ретроспективном исследовании нами была проанализирована группа пациентов с впервые диагностированной ДВККЛ, которым выполняли ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ в дополнение к рутинным методам визуализации. Целью данного исследования было выявление взаимосвязи между накоплением маркера пролиферации ^{18}F -ФЛТ до начала, после первого курса и по окончании противоопухолевой терапии с ее результатами.

Материалы и методы

Пациенты, диагностика и терапия. В исследовании проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 39 больных с верифицированным диагнозом ДВККЛ, которые были обследованы, получали терапию и наблюдались в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Нью-Йорк, США) с апреля 2007 по апрель 2010 г. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом, все больные подписали информированное согласие соответственно форме, принятой в данном Центре.

Обследование больных наряду с комплексом стандартных клинико-лабораторных исследований включало биопсию костного мозга, КТ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ головы, шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза. Дополнительно всем пациентам выполняли ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ до начала лечения и после первого курса противоопухолевой терапии, между 10-м и 12-м днем (П-ПЭТ). После завершения противоопухолевой терапии выполнялась заключительная ПЭТ (3-ПЭТ) с ^{18}F -ФЛТ только тем пациентам, у которых было диагностировано остаточное образование по данным КТ.

Все выполненные биопсии были проанализированы и пересмотрены в центре двумя независимыми экспертами патологами. Распределение пациентов по МПИ [4] и клинической стадии ДВККЛ представлено в табл. 1. Какой либо коррекции противоопухолевой терапии по результатам исследования ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ не проводилось.

ПЭТ и анализ результатов. ^{18}F -ФЛТ был синтезирован по методике описанной ранее [24]. ПЭТ-сканирование всего тела выполнялось в режиме максимальной интенсивности с высоким разрешением на аппарате General Electric Discovery STE-HD. Статические изображения были получены в интервале 45–60 мин после введения приблизительно 300 МБк ^{18}F -ФЛТ (диапазон 270–340 МБк). Была проведена коррекция полученных данных от случайных совпадений и выполнена коррекция на аттенуацию. Данные были реконструированы с использованием фильтра

обратного проецирования. Размер матрицы 128×128 пикселей, с размером пикселя $4,0 \times 4,0$ мм. Полученные результаты интерпретировались как положительные или отрицательные с использованием 5-балльной системы оценки [25]: 1 балл — отсутствует накопление РФП; 2 балла — полученное накопление равно или меньше накопления в средостении; 3 балла — полученное накопление превышает накопление в средостении, но меньше накопления в печени; 4 балла — полученное накопление в любых областях несколько превышает накопление в печени; 5 баллов — полученное накопление в любых областях заметно превосходит накопление в печени.

В очагах поражения (зона интереса) проводилось количественное измерение максимального значения стандартизированного накопления (Standardized Uptake Value, SUV), подробно данная методика была описана ранее [20]. Максимальное значение SUV (SUV_{max}) было рассчитано в каждой области интереса по формуле: $\text{SUV} = \text{измеренная концентрация активности (Бк/г)} \times \text{масса тела (г)} / \text{введенная активность (Бк)}$.

Дальнейшая оценка первично обнаруженных очагов поражения на КТ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ проводилась с помощью КТ-исследований после 3-го курса и по завершению всех курсов противоопухолевой терапии.

Клиническая оценка и наблюдение. Согласно стандартизированным критериям ответа для НХЛ [6, 26] констатировали: полный ответ (CR), частичный ответ (PR), рецидив или прогрессию заболевания (PD). Пациентам, у которых после окончания терапии по данным КТ сохранялись увеличенные лимфатические узлы или остаточное образование, выполнялась ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ. Дальнейшая оценка ответа на терапию проводилась в соответствии со стандартными протокола-

Таблица 1. Клинические характеристики групп пациентов

| Критерии | Все пациенты, n = 39 (%) | П-ПЭТ негативные, n (%) | П-ПЭТ позитивные, n (%) |
|----------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Возраст | | | |
| > 60 лет | 17 (43,6) | 14 (35,9) | 3 (7,7) |
| < 60 лет | 22 (56,4) | 18 (46,2) | 4 (10,2) |
| Стадия | | | |
| I–II | 13 (33,3) | 12 (30,8) | 1 (2,6) |
| III–IV | 26 (66,7) | 20 (51,3) | 6 (15,4) |
| МПИ | | | |
| 0–2 | 24 (61,5) | 20 (51,4) | 4 (10,1) |
| > 2 | 15 (38,5) | 12 (30,8) | 3 (7,7) |

ми и включала: клиническое обследование, оценку лабораторных показателей, ультразвуковое исследование, рентгенографию грудной клетки и КТ.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Graph Prism 4 (GraphPad Software, США). Анализ включал непараметрический Mann–Whitney U тест, а также анализ выживаемости по методу Каплана–Майера. В каждой группе однородных данных рассчитывали среднее значение и стандартные отклонения. Сравнение достоверности различий между парными данными в одних и тех же объектах наблюдения осуществлялось с помощью метода Стьюдента. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Дата последнего наблюдения 31 марта 2010 г., средний срок наблюдения составил 21 мес. Первичной конечной точкой было определение выживаемости до прогрессирования или рецидива (progression free survival, PFS), рассчитывается от даты начала терапии до даты констатации рецидива или до даты начала прогрессирования заболевания. PFS характеризует течение заболевания во всей группе больных, начавших лечение. Вероятность PFS определяет, какая часть больных, начавших лечение, имеет возможность прожить указанный срок без признаков прогрессирования заболевания или рецидива, независимо от того, была ли достигнута полная ремиссия. Вторичной конечной точкой была оценка общей выживаемости (overall survival, OS), которая рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти от любой причины (событие) или до даты последнего наблюдения больного.

Результаты

Из 39 больных — 21 мужчина, 18 женщин, при медиане возраста на момент диагноза 51,9 (18–67) года. Согласно инициальному стадированию 9 пациентов были с I стадией заболевания, стадии II, III и IV были определены у 4 (10,3%), 4 (10,3%) и 22 (56,4%) пациентов соответственно. Медиана наблюдения составила 21 (4–35) мес. Двадцать восемь больных не имели или имели не более одного экстранодального очага поражения, у 11 пациентов было выявлено 2 и более экстранодальных очага. По окончании терапии у 32 пациентов была определена CR, у 7 — PR.

Всего пациентам было выполнено 124 ПЭТ, из них до начала терапии 78 исследований (суммарно ПЭТ/¹⁸F-ФЛТ и ПЭТ/¹⁸F-ФДГ). После первого курса противоопухолевой терапии, в среднем на 10–12-й день от его окончания, всем 39 пациентам выполняли П-ПЭТ/¹⁸F-ФЛТ, по результатам которой 32 (82,1%) пациента были негативны, у 7 (17,9%) было отмечено накопление РФП. По завершению запланированной противоопухолевой терапии пациенты были обследованы для констатации статуса ремиссии, включая КТ. Семи пациентам, у которых по данным КТ было обнаружено остаточное образование, была выполнена

Таблица 2. Оценка ответа на терапию у пациентов позитивных и негативных по накоплению ¹⁸F-ФЛТ после П-ПЭТ-исследования

| Показатель | Всего больных | П-ПЭТ | | p |
|------------|---------------|------------|-------------|------|
| | | + | – | |
| N | 39 | 7 (100 %) | 32 (100 %) | |
| Прогрессия | 2 | 1 (14,3 %) | 1 (3,1 %) | 0,33 |
| PR | 7 | 4 (57,1 %) | 3 (9,4 %) | 0,01 |
| CR | 30 | 2 (28,6 %) | 28 (87,5 %) | 0,04 |
| Рецидив | 5 | 3 (42,9 %) | 2 (6,25 %) | 0,03 |

3-ПЭТ/¹⁸F-ФЛТ. У 2 (28,6%) из 7 больных, у которых было отмечено накопление ¹⁸F-ФЛТ при проведении П-ПЭТ и у 1 (3,1%) из 32 пациентов из группы негативных по накоплению ¹⁸F-ФЛТ, было отмечено накопление ¹⁸F-ФЛТ при проведении 3-ПЭТ. За время наблюдения дополнительно у 2 пациентов из группы негативных и 2 пациентов из группы позитивных по накоплению ¹⁸F-ФЛТ при проведении П-ПЭТ был в дальнейшем диагностирован рецидив заболевания. Данные по взаимосвязи между накоплением ¹⁸F-ФЛТ при проведении П-ПЭТ и результатами терапии представлены в табл. 2.

Корреляция инициального накопления ¹⁸F-ФЛТ с ответом на терапию. На диагностическом этапе ПЭТ/¹⁸F-ФЛТ была успешно выполнена всем 39 пациентам, полученные результаты коррелировали с данными КТ и/или ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. Среднее значение SUV_{max} у пациентов с ¹⁸F-ФЛТ составило $6,8 \pm 2,2$ (от 4,5 до 14,1), тогда как среднее значение SUV_{max} у пациентов с ¹⁸F-ФДГ было достоверно выше $14,3 \pm 3,6$ (от 4,9 до 18,8). Для определения прогностической значимости полученных инициальных данных накопления ¹⁸F-ФЛТ их сравнили с ответом на терапию (CR или PR). Инициальное среднее значение SUV_{max} было достоверно ниже у пациентов, достигших CR — $SUV_{max} = 6,3 \pm 1,6$, чем у пациентов, не достигших полной ремиссии — $SUV_{max} = 9,5 \pm 3,2$ ($p = 0,0176$).

Для определения взаимосвязи между инициальным накоплением ¹⁸F-ФЛТ и значениями МПИ последние были использованы для стратификации пациентов на подгруппы низкого — при значении МПИ ≤ 2 и высокого риска — при значении МПИ ≥ 2 . SUV_{max} ¹⁸F-ФЛТ было ниже в подгруппе низкого риска ($SUV_{max} = 6,3 \pm 1,6$), тогда как для подгруппы высокого риска этот показатель был выше ($SUV_{max} = 7,7 \pm 2,9$), однако различия недостоверны ($p > 0,05$).

Прогностическое значение накопления ¹⁸F-ФЛТ для результатов лечения и выживаемости. Для наблюдения были доступны все 39 пациентов. Медиана наблюдения составила 21 (4–35) мес. За время наблюдения у 7 (17,9%) пациентов отмечался рецидив или прогрессия заболевания, из них умерло 4 пациента. Было по-

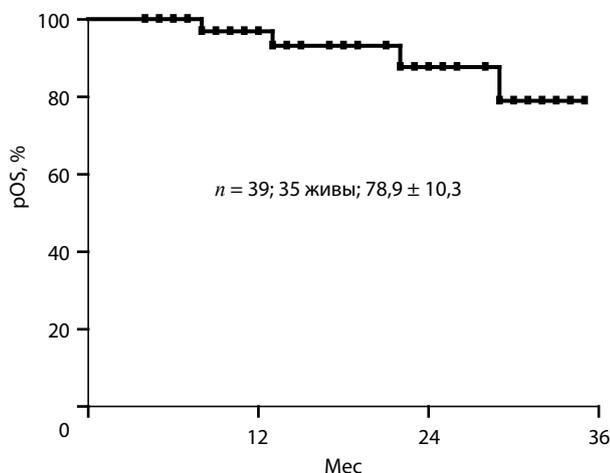
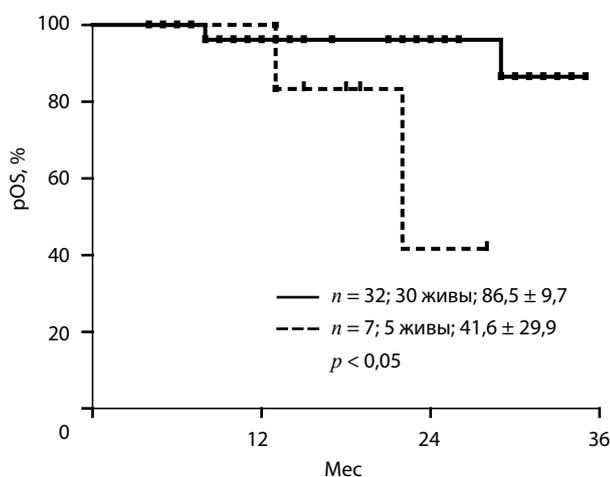
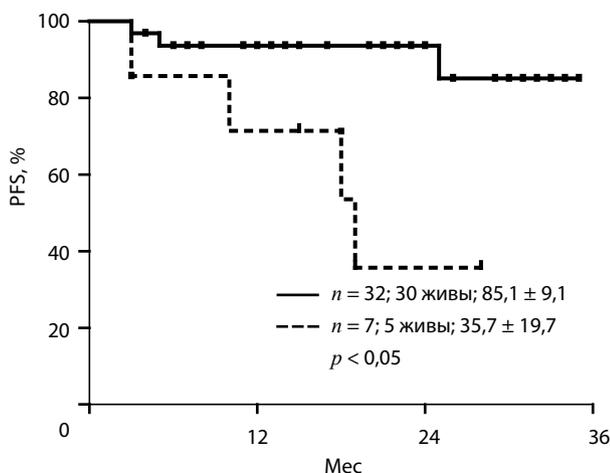


Рис. 1. OS для всей когорты пациентов

Рис. 2. OS в группах пациентов, негативных и позитивных по накоплению ^{18}F -ФЛТ по данным П-ПЭТРис. 3. PFS в группах пациентов, негативных и позитивных по накоплению ^{18}F -ФЛТ по данным П-ПЭТ

казано, что инициальное значение SUV_{max} было достоверно выше у пациентов, у которых причиной смерти была лимфома. Так, среднее значение SUV_{max} у них составило $10,2 \pm 3,7$ по сравнению с $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,3 \pm 1,5$ ($p = 0,04$) — у всех остальных пациентов.

При медиане наблюдения 21 мес OS составила 78,9% для всей когорты пациентов (рис. 1), при этом в группах пациентов, негативных или позитивных по результатам П-ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ, OS составила 86,5% и 41,6% соответственно; $p < 0,05$ (рис. 2). Была выявлена взаимосвязь между PFS и результатами промежуточного ПЭТ-исследования: PFS пациентов с негативным и позитивным П-ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ за исследуемый период составила 85,1% и 35,7% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

Обсуждение

Использование ПЭТ/ ^{18}F -ФДГ в онкологии и у пациентов с лимфомами, в частности для инициальной диагностики и оценки ответа на терапию, в настоящее время становится неотъемлемой частью протоколов ведения таких больных и является одним из наиболее чувствительных и специфичных методов. Накопление ^{18}F -ФДГ в тканях прямо пропорционально метаболизму глюкозы в клетках, что, в свою очередь, не всегда является приоритетом опухолевых клеток и, таким образом, влияет на специфичность данного метода. Тот факт, что специфичность накопления ^{18}F -ФДГ далека от идеальной, заставляет вести непрерывный поиск РФП с лучшей тропностью к опухолевой ткани. В ряде доклинических и клинических исследованиях была показана зависимость между накоплением ^{18}F -ФЛТ при ПЭТ и пролиферативной активностью клеток, что в отличие от метаболизма глюкозы можно считать более специфичным маркером для оценки опухоли [17–19, 21]. Однако, прогностическая значимость накопления ^{18}F -ФЛТ для результата лечения и выживаемости у пациентов с лимфомами высокой степени злокачественности требует широкого изучения.

Целью нашего исследования было определение прогностической значимости уровня накопления ^{18}F -ФЛТ после инициального, промежуточного и заключительного исследования ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ для результатов лечения у пациентов с ДВККЛ, получавших противоопухолевую терапию.

Результаты нашего исследования показали зависимость между полученными значениями SUV_{max} (ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ) у пациентов до начала терапии и ответом на терапию. Так, инициальное значение SUV_{max} было достоверно ниже у пациентов, достигших CR ($6,3 \pm 1,6$), по сравнению с пациентами, не достигшими полной ремиссии, $\text{SUV}_{\text{max}} = 9,5 \pm 3,2$ ($p < 0,05$). Таким образом, была показана корреляция между полученными значениями SUV_{max} после ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ, выполненной до начала терапии, и достижением полной ремиссии, что теоретически может использоваться как прогностический фактор. Полученные нами данные сопоставимы с данными других авторов, которые также показали зависимость значений накопления ^{18}F -ФЛТ у пациентов с лимфомой до начала лечения и после ответа на терапию [23]. Анализ инициальных данных накопления ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФЛТ по-

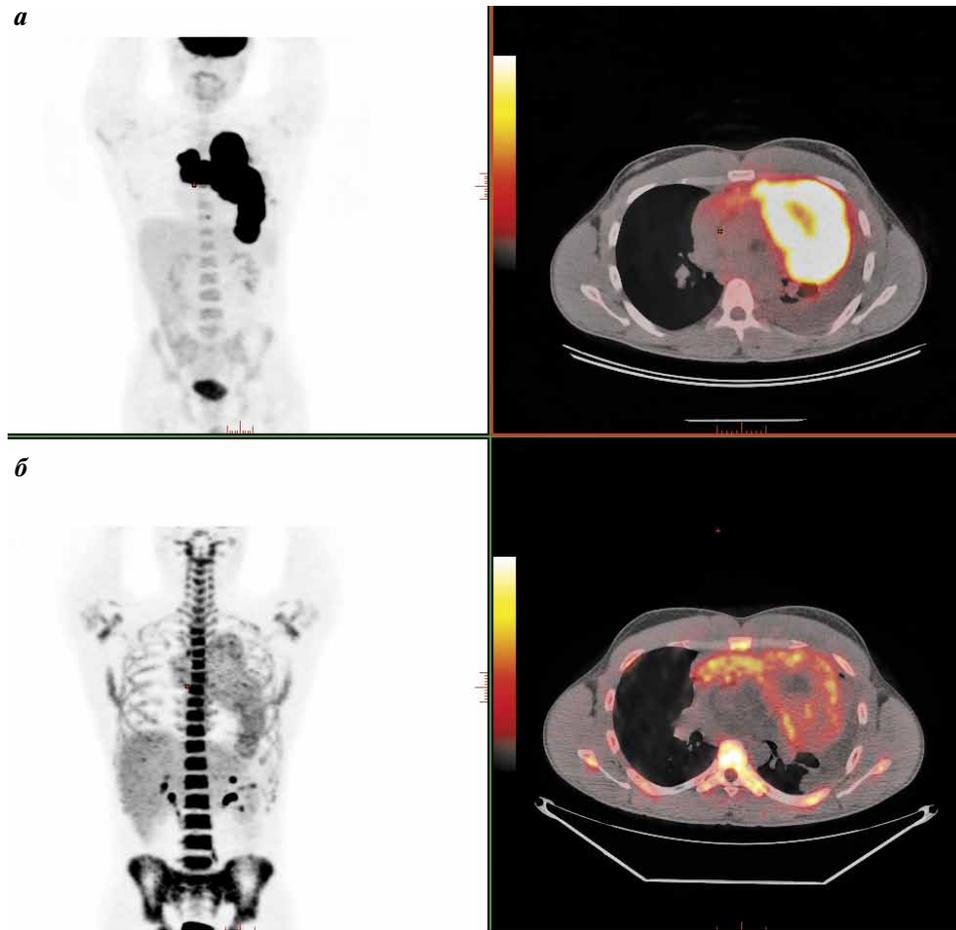


Рис. 4. Интенсивность накопления и распределения ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФЛТ. Представлены полученные ПЭТ-изображения (фронтальные срезы) и совмещенные изображения ПЭТ/КТ (аксиальные срезы). Определяется объемное образование, занимающее переднее, среднее средостение и большую часть левого гемиторакса. Данное образование активно накапливает: а — ^{18}F -ФДГ и б — ^{18}F -ФЛТ

казал, что уровень накопления ^{18}F -ФДГ достоверно превосходит накопление ^{18}F -ФЛТ при их количественной оценке (рис. 4). Однако данный факт не имел никакого влияния на диагностику. Более равномерное распределение ^{18}F -ФЛТ в ткани опухоли (периферия и центр) по сравнению с ^{18}F -ФДГ возможно позволит с большой точностью выявлять распространенность заболевания (см. рис. 4).

В отличие от ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ прогностическая значимость промежуточного исследования ПЭТ/ ^{18}F -ФДГ у пациентов с лимфомой высокой степени злокачественности была оценена у относительно большого числа больных. Предварительные исследования показали, что оценка изменений метаболической активности после первых 3 курсов химиотерапии у пациентов с лимфомой может стать значимым прогностическим маркером как для оценки OS, так и для PFS [10, 27, 28]. Однако гетерогенность популяций, широкая вариабельность сроков проведения исследований ПЭТ/ ^{18}F -ФДГ после окончания циклов или их очередности не позволяет систематизировать и достоверно оценить значения полученных данных. Кроме этого, С.Н. Moskowitz et al. показали, что у большинства пациентов, страдающих ДВККЛ, с поло-

жительным результатом накопления РФП после выполненной П-ПЭТ/ ^{18}F -ФДГ было получено отрицательное гистологическое заключение [13]. Такое различие вероятнее всего отражает отсутствие выраженной корреляции между ранним ответом на терапию и скоростью изменения метаболической активности в образовании. Альтернативное использование ^{18}F -ФЛТ, отражающего пролиферативную активность клеток опухолевого образования, может выявить более достоверную взаимосвязь между оценкой раннего ответа на терапию по накоплению РФП и прогнозом заболевания. Результаты нашего исследования продемонстрировали корреляцию между PFS и отрицательным результатом в накоплении ^{18}F -ФЛТ при проведении П-ПЭТ (см. рис. 3, рис. 5). Значения SUV_{max} были достоверно выше у пациентов с диагностированным рецидивом или прогрессией заболевания, чем у пациентов без рецидива. Было показано, что полученные значения SUV_{max} ^{18}F -ФЛТ при проведении П-ПЭТ мало отличались от значений SUV_{max} , полученных при проведении 3-ПЭТ у пациентов с остаточным образованием, диагностированным при КТ. Данное наблюдение позволяет предположить более тесную временную взаимосвязь между снижением пролифератив-

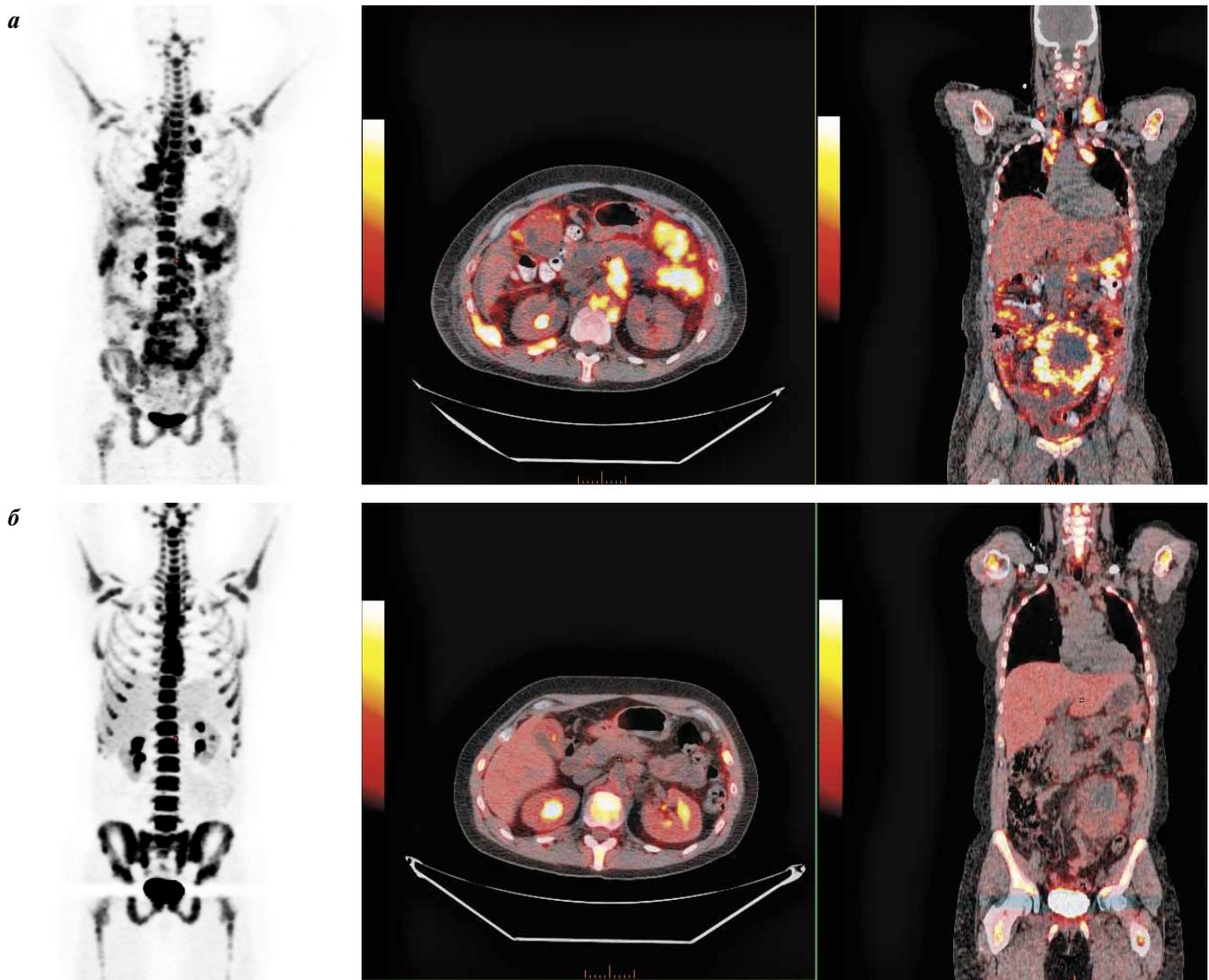


Рис. 5. Накопление ^{18}F -ФЛТ при ПЭТ до лечения и после первого блока химиотерапии. Представлены полученные ПЭТ-изображения — фронтальные срезы и совмещенные изображения ПЭТ/КТ (фронтальные и аксиальные срезы). Определяются множественные увеличенные лимфатические узлы, образующие конгломерат, в области шеи слева, в средостении и брюшной полости: а — до лечения определяется активное накопление ^{18}F -ФЛТ; б — после первого блока химиотерапии накопление данного РФП резко уменьшилось и не превышает фонового накопления в печени

ной активности опухолевых клеток по сравнению с их метаболической активностью в ответ на лечение и, как следствие, дает возможность проводить оценку раннего ответа на терапию, используя ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ.

Заключение

Несмотря на относительно небольшую группу пациентов, изученных в нашей работе, анализ полученных результатов показал, что использование ^{18}F -ФЛТ для ПЭТ у пациентов с ДВККЛ высокой степени злокачественности не уступало по своей диагностической значимости ПЭТ/ ^{18}F -ФДГ на инициальном этапе диагностики и после окончания терапии. Была установлена зависимость между значениями инициального накопления ^{18}F -ФЛТ и результатом лечения: пациенты, у которых после окончания лечения была зарегистрирована CR, инициально имели значения накопления

^{18}F -ФЛТ ниже, чем пациенты с PR. Дополнительно было показано, что использование ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ дает возможность проводить раннюю оценку ответа на терапию на 10–12-е сутки после окончания первого курса, что как минимум на 6–8 нед раньше, чем время оценки с ФДГ. Для получения достоверных диагностических критериев, позволяющих стратифицировать пациентов по исходу заболевания при лимфомах высокой степени злокачественности на основе накопления ^{18}F -ФЛТ (после инициальных курсов противоопухолевой терапии), необходимо дальнейшее изучение на большей группе пациентов со строгим соблюдением сроков выполнения ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ и интервалов между курсами противоопухолевой терапии, что позволит систематизировать полученные данные и определить, может ли данная методика выступать в качестве адекватного «прогностического маркера».

ЛИТЕРАТУРА

1. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
2. Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A. et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379–91.
3. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184–90.
4. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94.
5. Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S. et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571–8.
6. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579–86.
7. Cheson B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1844–54.
8. Hutchings M., Barrington S.F. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1: 21S–30S.
9. Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F. et al. Persistent tumor ¹⁸F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000;85:613–8.
10. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. et al. Early restaging positron emission tomography with (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:1356–63.
11. Itti E., Lin C., Dupuis J. et al. Prognostic value of interim ¹⁸F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med* 2009;50:527–33.
12. Haioun C., Itti E., Rahmouni A. et al. [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376–81.
13. Moskowitz C.H., Schoder H., Teruya-Feldstein J. et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28:1896–903.
14. Shields A.F., Grierson J.R., Dohmen B.M. et al. Imaging proliferation *in vivo* with [¹⁸F]FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 1998;4:1334–6.
15. Turcotte E., Wiens L.W., Grierson J.R. et al. Toxicology evaluation of radiotracer doses of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine (¹⁸F-FLT) for human PET imaging: Laboratory analysis of serial blood samples and comparison to previously investigated therapeutic FLT doses. *BMC Nucl Med* 2007;7:3.
16. Spence A.M., Muzi M., Link J.M. et al. NCI-sponsored trial for the evaluation of safety and preliminary efficacy of FLT as a marker of proliferation in patients with recurrent gliomas: safety studies. *Mol Imaging Biol* 2008;10:271–80.
17. Buck A.K., Bommer M., Stilgenbauer S. et al. Molecular imaging of proliferation in malignant lymphoma. *Cancer Res* 2006; 66:11055–61.
18. Buck A.K., Halter G., Schirrmeyer H. et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET: ¹⁸F-FLT versus ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med* 2003;44:1426–31.
19. Eckel F., Herrmann K., Schmidt S. et al. Imaging of proliferation in hepatocellular carcinoma with the *in vivo* marker ¹⁸F-fluorothymidine. *J Nucl Med* 2009;50:1441–7.
20. Herrmann K., Wieder H.A., Buck A.K. et al. Early response assessment using 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine-positron emission tomography in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:3552–8.
21. Kenny L.M., Vigushin D.M., Al-Nahhas A. et al. Quantification of cellular proliferation in tumor and normal tissues of patients with breast cancer by [¹⁸F] fluorothymidine-positron emission tomography imaging: evaluation of analytical methods. *Cancer Res* 2005;65:10104–12.
22. Pio B.S., Park C.K., Pietras R. et al. Usefulness of 3'-[¹⁸F]fluoro-3'-deoxythymidine with positron emission tomography in predicting breast cancer response to therapy. *Mol Imaging Biol* 2006;8:36–42.
23. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T. et al. A pilot study to evaluate 3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine pet for initial and early response imaging in mantle cell lymphoma. *J Nucl Med* 2011;52:1898–902.
24. Machulla H.J., Blocher A., Kuntzsch M. et al. Simplified labeling approach for synthesizing 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸F]FLT). *J Radioanal Nucl Chem* 2000;243:843–6.
25. Meignan M., Gallamini A., Meignan M. et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50:1257–60.
26. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244.
27. Terasawa T., Lau J., Bardet S. et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:1906–14.
28. Kostakoglu L., Goldsmith S.J., Leonard J.P. et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006;107:2678–87.

Репертуар генов тяжелой цепи иммуноглобулинов при В-клеточном хроническом лимфолейкозе в России и Беларуси

Б.В. Бидерман¹, Е.А. Никитин¹, Т.Ф. Сергиенко², А.В. Бакун²,
И.Б. Тарас², А.И. Свирновский², А.Б. Судариков¹

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

²ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск

Контакты: Белла Вениаминовна Бидерман bella_biderman@mail.ru

Мутационный статус генов вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов давно известен как важный фактор долгосрочного прогноза при В-клеточном хроническом лимфолейкозе (В-ХЛЛ). Более детальное изучение последовательностей генов тяжелой цепи иммуноглобулинов (IgVH) привело к открытию стереотипных антигенных рецепторов (SAR) — рецепторов, у которых совпадает набор использованных VH-, D- и JH-генов. Клетки, несущие SAR, обнаружены почти в четверти всех случаев В-ХЛЛ. Данный феномен не наблюдается при других лимфатических опухолях. Подтверждены и расширены представления об основных закономерностях репертуара IgVH при В-ХЛЛ, в частности приведены наблюдения, касающиеся SAR, а также различий репертуара IgVH при В-ХЛЛ в России и Беларуси.

Ключевые слова: В-ХЛЛ, репертуар IgVH, мутационный статус, стереотипные антигенные рецепторы

The repertoire of heavy chain immunoglobulin genes in B-cell chronic lymphocytic leukemia in Russia and Belarus

B.V. Biderman¹, E.A. Nikitin¹, T.F. Sergienko², A.V. Bakun², I.B. Taras², A.I. Svirnovskiy², A.B. Sudarikov¹

¹Russian Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk

Mutation status of the heavy chain variable region genes has long been known as an important factor in long-term prognosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). A more detailed study of the gene sequences of immunoglobulin heavy chain (IgVH) led to the discovery of stereotyped antigen receptors (SAR) — receptors that have the same set of VH-, D- and JH-genes used. Cells with SARs have been found almost in a quarter of all B-CLL cases. This phenomenon is not observed in other lymphatic tumors. In our study, we confirmed and extended the basic observations concerning the repertoire of IgVH in B-CLL. Differences in the B-CLL IgVH gene repertoires between Russia, Belarus and other countries are also analysed and discussed.

Key words: CLL, IgVH gene repertoire, mutation status, stereotyped antigen receptors

Введение

В последние несколько лет значительно расширилось понимание патогенеза В-клеточного хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ). Появились новые клеточные и молекулярные маркеры, предсказывающие течение болезни и помогающие выбрать рациональную риск-адаптированную терапию.

В 1999 г. впервые было показано, что явление соматической гипермутации в перестроенных генах вариабельного региона иммуноглобулинов играет важную роль в предсказании течения болезни [1, 2]. Пациенты, клетки В-ХЛЛ которых экспрессируют немутированные гены иммуноглобулинов, имеют тенденцию к прогрессии заболевания и меньшую продолжительность жизни, по сравнению с теми, у которых гены иммуноглобулинов схожи с герминальными генами меньше, чем на 98%. Таким образом, наличие или отсутствие соматических мутаций позволяет выделить 2 подгруппы данного заболевания.

Молекулярный анализ генов тяжелой цепи вариабельного региона иммуноглобулинов (IgVH) показал значительные различия между клетками В-ХЛЛ и не-селектированными наивными В-клетками. Клетки В-ХЛЛ экспрессируют значительно суженный репертуар генов иммуноглобулинов, по сравнению с репертуаром В-клеток здоровых взрослых людей [3–5]. При В-ХЛЛ, в основном, перестраиваются гены семейств VH1, VH3 и VH4. Кроме того, ярко выражена специфичность на уровне использования генов — наиболее часто при В-ХЛЛ встречаются гены VH1-69, VH3-23, VH4-34. Шесть наиболее часто встречающихся при В-ХЛЛ генов наблюдаются в половине всех случаев В-ХЛЛ. Некоторые гены иммуноглобулинов гораздо чаще встречаются при немутированном варианте В-ХЛЛ (например, VH1-69, VH1-2), другие — при В-ХЛЛ с мутациями (VH4-34). Несмотря на то, что при обоих вариантах В-ХЛЛ частота использования семейств VH-генов приблизительно одинакова, исполь-

зование конкретных генов в значительной степени варьирует.

Кроме того, в разных странах частота использования VH-генов различна. Например, для скандинавских стран характерно очень высокое использование гена VH3-21 — в 9% случаев [6, 7]. В странах Центральной и Южной Европы он встречается в 3 раза реже [5]. Интересно, что самые распространенные в Европе гены VH3-21 и VH1-69 практически не наблюдаются в азиатских странах [8, 9].

Некоторые группы исследователей показали наличие подгрупп В-ХЛЛ, содержащих очень близкие по гомологии («стереотипные») последовательности районов, определяющих комплементарность (CDR3), как среди случаев с генетическими мутациями, так и среди случаев без них [10–12]. Это поразительное сходство В-клеточных рецепторов в случаях, никак не связанных между собой и очень удаленных друг от друга географически, по-видимому, предполагает существование индивидуальных или структурно схожих антигенов [13].

Данное исследование посвящено изучению репертуара генов тяжелой цепи иммуноглобулинов у российских и белорусских пациентов с В-ХЛЛ.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование был включен 491 российский пациент с В-ХЛЛ, наблюдавшийся в Гематологическом научном центре с 2000 по 2012 г. Использовали также 56 образцов клеток пациентов с В-ХЛЛ, которые обследовались в гематологических отделениях 9-й городской клинической больницы г. Минска и в Республиканском научно-практическом центре гематологии и трансфузиологии МЗ Республики Беларусь в 2006–2010 гг. (ныне РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий). Большинство пациентов не получали лечения на момент взятия образца крови.

Выделение клеток. Мононуклеары периферической крови (МПК) выделяли стандартным методом центрифугирования в градиенте Ficoll-Нураque. Клетки российских пациентов мгновенно замораживали в жидком азоте и помещали на хранение при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. У белорусских пациентов источником клеток для получения нуклеиновых кислот служили свежевыделенные мононуклеары. ДНК хранили в 70% спирте при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Выделение РНК и ДНК. РНК выделяли с помощью набора RNeasy Mini Kit (Qiagen). Концентрацию определяли спектрофотометрически. Для обратной транскрипции использовали 2 мкг РНК каждого образца. Одноцепочечную кДНК синтезировали с использованием случайных гексамеров в качестве затравки и обратной транскриптазы М-MLV (Promega).

ДНК выделяли модифицированным солевым методом: клеточный осадок лизировали раствором, со-

держащим 100 mM Tris-Cl (pH 7,6), 40 mM EDTA (pH 8,0), 50 mM NaCl, 0,2% SDS; насыщенным раствором ацетата аммония осаждали белки, после чего ДНК осаждали изопропанолом и промывали 70% этиловым спиртом.

Анализ генов IgVH. Для определения клональной перестройки IgVH, ДНК или кДНК пациентов амплифицировали в 6 отдельных реакциях с использованием праймеров, специфичных к VH-семействам, и консенсусного праймера JH [14]. Если с этим набором клональность установить не удавалось, использовались праймеры, рекомендованные BIOMED-2 [15]. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в объеме 25 мкл, добавляя 5 пмоль каждого праймера и 2-кратную смесь для ПЦР, содержащую Taq-полимеразу (Promega). После первоначальной денатурации (5 мин при $95\text{ }^{\circ}\text{C}$) цикл с условиями $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 с, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 с, $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 с повторяли 35 раз, после чего выдерживали 10 мин при $72\text{ }^{\circ}\text{C}$. Клональный продукт очищали в 2% агарозном геле и элюировали с помощью набора Diatom DNA Elution (Биоком, Россия). ПЦР-продукт секвенировали с праймера, специфичного семейству перестроенного VH-гена или с JHcons с использованием набора Big Dye Terminator v3.1. (Applied Biosystems) на автоматическом секвенаторе ABI PRISM 3130 (Applied Biosystems). Полученные последовательности сравнивали с уже имеющимися в базе данных IgBlast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast>). Если последовательность клонального VH-гена совпадала с последовательностью одного из герминальных VH-генов на 98% и более, считали, что данный VH-ген соматической гипермутации не подвергался. При условии сходства последовательности клонального VH-гена менее 97,9%, считали, что клетка-предшественница клона В-ХЛЛ у данного больного подвергалась соматической гипермутации.

Результаты

Нами были проанализированы перестройки IgHV-D-J у 547 российских и белорусских пациентов с В-ХЛЛ. У части из них наблюдалось по 2 перестройки, одна из которых оказывалась непродуктивной — содержала стоп-кодон (данные не показаны). Использование границы в 98% сходства с герминальным геном выявило 192 (35%) пациента с мутированными VH-генами и 355 (65%) пациентов с немутированными. При этом 122 (63%) пациента с мутированными VH-генами имели меньше 95% гомологии с герминальными генами, 230 (65%) пациентов с немутированными генами обладали 100% сходством с герминальными генами.

Среди российских пациентов с отсутствием мутаций значительно преобладали мужчины (212 пациентов, 66%), среди пациентов с мутациями соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (45% женщин, 55% мужчин) (табл. 1). Медиана возраста не зависела от наличия мутаций генов IgVH.

Таблица 1. Распределение российских больных в зависимости от мутационного статуса генов варибельного региона иммуноглобулинов

| | Варианты В-ХЛЛ | | | | Все больные | |
|-------------------------------------|----------------|-----|-------------|----|-------------|-----|
| | Без мутаций | | С мутациями | | | |
| Число больных | 320 | | 171 | | 491 | |
| Возраст (медиана) | 59 (21–84) | | | | | |
| Пол (М:Ж) | 212:108 | | 94:77 | | 306:185 | |
| Наиболее часто используемые VH-гены | N | % | N | % | N | % |
| VH1-69 | 94 | 29 | 5 | 3 | 99 | 20 |
| VH4-34 | 13 | 4 | 21 | 12 | 34 | 7 |
| VH3-23 | 15 | 4,8 | 18 | 10 | 33 | 6,7 |
| VH3-30 | 18 | 5,6 | 12 | 7 | 30 | 6 |
| VH1-2 | 22 | 7 | 5 | 3 | 27 | 5,5 |

Среди белорусских пациентов соотношение мужчин и женщин было 2:1 в обеих подгруппах — с мутированными VH-генами и без мутаций. Медиана возраста в подгруппе без мутаций составила 63,5 года, в подгруппе с мутациями — 47 лет (табл. 2).

В 10 (2%) случаях из 547 не удалось определить ген *IgHD*, в 18 (3,2%) — *IgHJ*, 8 из этих случаев совпали. В группе с немутированными VH-генами было заметно существенное преобладание использования гена *JH6* (52%), в то время как в группе с мутированными VH-генами наблюдалось приблизительно одинаковое количество генов *JH4* (66 пациентов, 35%) и *JH6* (53 пациента, 27%).

Наиболее часто встречающиеся VH-гены различаются в подгруппах с разным мутационным статусом. Среди российских пациентов в группе с мутациями существенно преобладают VH-гены 3-го семейства (102 случая, 60%), в 3 раза реже встречаются гены 4-го семейства (38 случаев, 22%), в 14% — гены первого семейства. У пациентов без мутаций приблизительно с одинаковой частотой встречаются VH-гены первого (137 случаев, 43%) и 3-го (130 случаев, 40%) семейств. При этом в группе без мутаций наиболее распространены гены *VH4-34* (12%), *VH3-23* (10%), *VH3-30* (7%). В группе с высокой гомологией с герминальными VH-генами преобладают гены *VH1-69* (29%) и *VH1-2* (7%). Если рассматривать всю группу пациентов, то можно заметить что 7 наиболее распространенных VH-генов (*VH1-69*, *VH4-34*, *VH3-23*, *VH3-30*, *VH1-2*, *VH4-39*, *VH3-7*) наблюдаются в более чем половине всех случаев В-ХЛЛ (53%) (рис. 1).

Среди белорусских пациентов в группе без мутаций преобладают VH-гены первого семейства (54%), реже встречаются гены 4-го — в 31% случаев. В группе

Таблица 2. Распределение белорусских больных в зависимости от мутационного статуса генов варибельного региона иммуноглобулинов

| | Варианты В-ХЛЛ | | | | Все больные | |
|-------------------------------------|----------------|-----|-------------|-----|-------------|----|
| | Без мутаций | | С мутациями | | | |
| Число больных | 35 | | 21 | | 56 | |
| Возраст (медиана) | 63,5 (42–77) | | 47 (35–86) | | 63 (35–86) | |
| Пол (М:Ж) | 23:12 | | 14:7 | | 37:19 | |
| Наиболее часто используемые VH-гены | N | % | N | % | N | % |
| VH1-69 | 12 | 34 | 0 | 0 | 12 | 21 |
| VH4-34 | 1 | 3 | 2 | 9,5 | 3 | 5 |
| VH3-30 | 2 | 6 | 3 | 14 | 5 | 9 |
| VH3-11 | 1 | 3 | 2 | 9,5 | 3 | 5 |
| VH1-3 | 3 | 8,5 | 0 | 0 | 3 | 5 |

с мутациями, так же как и у российских пациентов, преобладают VH-гены 3-го семейства (67%), но распределение других семейств иное: гены первого встречаются в 19% и в 9,5% случаев — гены 4-го. Наиболее распространены следующие VH-гены: *VH1-69*, *VH3-30*, *VH4-34*, *VH3-23*, *VH1-2*, *VH3-11*, *VH3-9*.

Мы выделили 65 подгрупп стереотипных рецепторов у 198 (40%) из 491 российского пациента. Из них 21 подгруппа является подтвержденной — совпадает у 3 пациентов и более (110 пациентов из 192, 55%), 44 подгруппы — потенциальные — встречаются у 2 пациентов (88 случаев из 192, 45%). Следует отметить, что подавляющее большинство случаев подтвержденных стереотипных рецепторов встречается в подгруппе пациентов без мутаций генов *IgVH* (95%). Среди потенциальных подгрупп стереотипных рецепторов 15 пар пациентов с мутациями и без (34%), 7 пар пациентов с мутациями (16%) и 22 пары пациентов без мутаций генов *IgVH* (50%). Наиболее распространены следую-

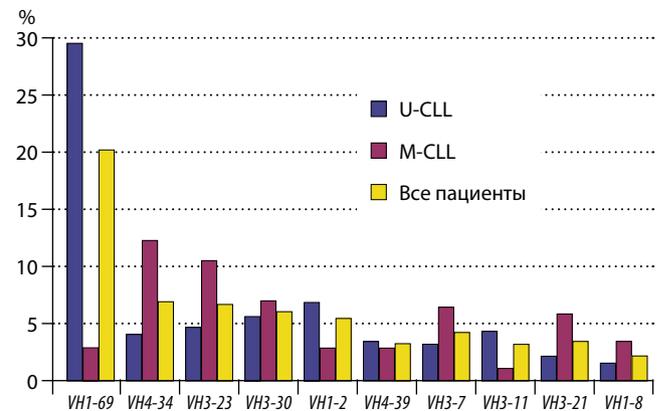


Рис. 1. Частота встречаемости наиболее распространенных VH-генов

Таблица 3. Частота встречаемости подтвержденных стереотипных антигенных рецепторов у российских пациентов

| № | VH-ген | D-ген | JH-ген | Частота встречаемости |
|----|--------|-------|--------|-----------------------|
| 1 | VH1-2 | D1-26 | JH6 | 5 |
| 2 | VH1-2 | D3-3 | JH6 | 4 |
| 3 | VH1-3 | D6-19 | JH4 | 4 |
| 4 | VH1-69 | D2-2 | JH6 | 8 |
| 5 | VH1-69 | D3-10 | JH6 | 6 |
| 6 | VH1-69 | D3-16 | JH3 | 8 |
| 7 | VH1-69 | D3-22 | JH4 | 4 |
| 8 | VH1-69 | D3-22 | JH6 | 3 |
| 9 | VH1-69 | D3-3 | JH4 | 3 |
| 10 | VH1-69 | D3-3 | JH5 | 5 |
| 11 | VH1-69 | D3-3 | JH6 | 24 |
| 12 | VH3-11 | D3-3 | JH6 | 3 |
| 13 | VH3-30 | D3-10 | JH6 | 3 |
| 14 | VH3-33 | D3-3 | JH4 | 3 |
| 15 | VH3-48 | D2-2 | JH6 | 3 |
| 16 | VH3-48 | D3-3 | JH6 | 3 |
| 17 | VH3-7 | D3-3 | JH6 | 3 |
| 18 | VH4-34 | D2-2 | JH6 | 3 |
| 19 | VH4-34 | D3-22 | JH4 | 4 |
| 20 | VH4-34 | D3-3 | JH6 | 5 |
| 21 | VH4-39 | D3-3 | JH5 | 3 |

щие стереотипные рецепторы: VH1-69/D3-3/JH6 (24 пациента, 5% всех пациентов с В-ХЛЛ); VH1-69/D3-16/JH3 (8 пациентов); VH1-69/D2-2/JH6 (8 пациентов); VH1-69/D3-10/JH6 (6 пациентов) (табл. 3).

Среди белорусских пациентов мы выделили только 4 подгруппы САР: 1 подтвержденную (4 случая) и 3 потенциальные. Подтвержденная (VH1-69/D3-3/JH6) и одна из потенциальных (VH1-69/D3-16/JH3) подгрупп входят в число наиболее распространенных подтвержденных групп САР российских пациентов. Остальные 2 потенциальные подгруппы (VH1-69/D2-15/JH6 и VH2-5/D2-2/JH6) у российских пациентов не наблюдались.

Обсуждение

В данном исследовании мы проанализировали и сравнили последовательности генов *IgVH* у 547 российских и белорусских пациентов с В-ХЛЛ. Наш анализ подтвердил и расширил представления о существующих закономерностях репертуара *IgVH* при В-ХЛЛ [3–5]. Распределение генов *IgVH* клеток В-ХЛЛ значительно отличается от репертуара *IgVH* нормальных В-клеток [3]. В статье [12] приводятся данные, свидетельствующие о том, что 10 наиболее распространенных VH-генов составляют около 62% всех случаев В-ХЛЛ, что подтверждает и наше исследование: гены *VH1-69*, *VH4-34*, *VH3-23*, *VH3-30*, *VH1-2*, *VH3-7*, *VH4-39*, *VH3-11*, *VH3-21*, *VH1-8* встречаются в 61,7% случаев у российских пациентов. У белорусских пациентов мы не обнаружили гены *VH3-7*, *VH4-39* и *VH3-21*, что, возможно, объясняется существенно меньшей выборкой, по сравнению с российской. Большинство выявленных нами подгрупп подтвержденных стереотипных рецепторов также соответствует ранее полученным данным международных исследовательских групп [16].

В то же время нельзя не отметить тот факт, что в разных странах частота использования VH-генов различна (рис. 2). Так, например, в России и Беларуси ген *VH1-69* встречается в 20% всех случаев В-ХЛЛ (т. е. фактически, этот ген обнаруживается у каждого 5-го пациента с В-ХЛЛ), причем практически всегда (95%) в немутированном варианте. Данные группы исследователей [17] показывают столь же высокую встречаемость гена *VH1-69* у украинских пациентов с В-ХЛЛ. В остальных европейских странах этот ген встречается реже: около 14% случаев в Швеции, Франции и Испании, 11% в Великобритании и около 6–7% в Греции и Италии [5, 12, 18]. При этом во всех вышеперечисленных странах этот ген также преобладает у пациентов с немутированными VH-генами. Для скандинавских стран характерно очень частое использование гена *VH3-21* — 9% случаев, в то время как в России и в странах Центральной и Южной Европы он встречается в 3 раза реже

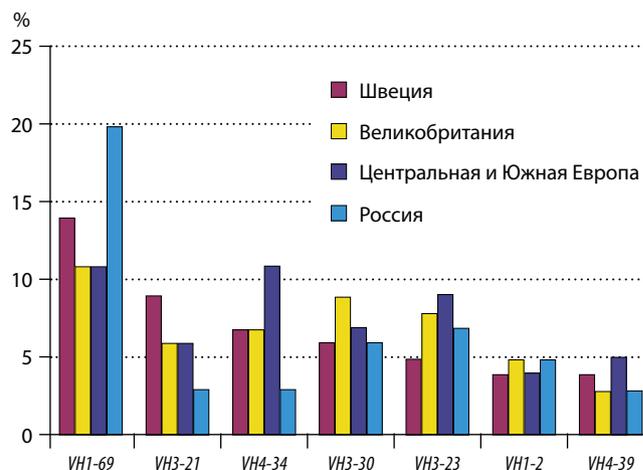


Рис. 2. Частота использования наиболее распространенных VH-генов в разных странах

(около 3%), а в белорусской выборке мы его не обнаружили [5–7]. Этот ген также известен тем, что он ассоциирован с плохим прогнозом течения В-ХЛЛ, независимо от мутационного статуса генов *IgVH*. Интересно, что в азиатских странах (Китай, Япония, Ирак) гены *VH1-69* и *VH3-21* практически не наблюдаются [8, 9, 19]. По данным исследований, в этих странах при В-ХЛЛ преобладают VH-гены 3-го и 4-го семейств, в то время как в Европе и США, в основном, преобладает 3-е семейство, а VH-гены первого и 4-го семейств встречаются либо приблизительно поровну, либо гены первого семейства обнаруживаются гораздо чаще [5–9, 16–21].

Заключение

Сужение репертуара генов Ig — специфическая особенность В-ХЛЛ. Эта его черта говорит о том, что развитие данного заболевания является не случайным процессом, а, по-видимому, связано с влиянием антигена, по крайней мере, в части случаев. Кроме того, можно предположить, что на развитие В-ХЛЛ также оказывают влияние какие-то специфические факторы географического микроокружения. Так или иначе, не исключено, что в дальнейшем принятие терапевтических решений будет основываться не только на данных мутационного статуса генов *IgVH*, но и на характеристиках непосредственно антигенного рецептора.

ЛИТЕРАТУРА

- Damle R.N., Wasil T., Fais F. et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840–7.
- Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A. et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94:1848–54.
- Fais F., Ghiotto F., Hashimoto S. et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest* 1998;102(8):1515–25.
- Chiorazzi N., Rai K.R., Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005;352:804–15.
- Ghia P., Stamatopoulos K., Belessi C. et al. Geographic patterns and pathogenetic implications of IGHV gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the IGHV3-21 gene. *Blood* 2005;105:1678–85.
- Tobin G., Thunberg U., Johnson A. et al. Chronic lymphocytic leukemias utilizing the VH3-21 gene display highly restricted Vlambda2-14 gene use and homologous CDR3s: implicating recognition of a common antigen epitope. *Blood* 2003;101:4952–7.
- Tobin G., Thunberg U., Johnson A. et al. Somatic mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 99:2262–4.
- Nakamura N., Kuze T., Hashimoto Y. et al. Analysis of the immunoglobulin heavy chain gene variable region of 101 cases with peripheral B cell neoplasms and B cell chronic lymphocytic leukemia in the Japanese population. *Pathol Int* 1999;49:595–600.
- Farsangi M.H., Jeddi-Tehrani M., Sharifian R.A. et al. Analysis of the immunoglobulin heavy chain variable region gene expression in Iranian patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007;48:109–16.
- Widhopf G., Rassenti L., Toy T. et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells of over one percent of patients express virtually identical immunoglobulins. *Blood* 2004; 104(8):2499–504.
- Messmer B.T., Albesiano E., Efremov D.G. et al. Multiple distinct sets of stereotyped antigen receptors indicate a role for antigen in promoting chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 2004;200:519–25.
- Tobin G., Thunberg U., Karlsson K. et al. Subsets with restricted immunoglobulin gene rearrangement features indicate a role for antigen selection in the development of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004;104:2879–85.
- Damle R.N., Ghiotto F., Valetto A. et al. B-cell chronic lymphocytic leukemia cells express a surface membrane phenotype of activated, antigen experienced B lymphocytes. *Blood* 2002;99:4087–93.
- Campbell M.J., Zelenetz A.D., Levy S., Levy R. Use of family specific leader region primers for PCR amplification of the human heavy chain variable region repertoire. *Mol Immunol* 1992;29:193–203.
- van Dongen J.J., Langerak A.W., Bruggemann M. et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003; 17:2257–2317.
- Stamatopoulos K., Belessi C., Moreno C. et al. Over 20% of patients with chronic lymphocytic leukemia carry stereotyped receptors: pathogenetic implications and clinical correlations. *Blood* 2007;109:259–70.
- Kryachok I., Abramenko I., Bilous N. et al. IGHV gene rearrangements as outcome predictors for CLL patients: experience of Ukrainian group. *Med Oncol* 2012 Jun; 29(2):1093–101.
- Duke V.M., Gandini D., Sherrington P.D. et al. VH gene usage differs in germline and mutated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2003;88:1259–71.
- Chen L., Zhang Y., Zheng W. et al. Distinctive IgVH gene segments usage and mutation status in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Research* 2008;32:1491–8.
- Crespo M., Bosch F., Villamor N. et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:1764–75.
- Nardini E., Neri F., Vicenzi E. et al. Thymic function and immunoglobulin mutation genotype in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients. *Int J Cancer* 2003;107:958–61.

Клиническое значение определения циркулирующего (1→3)-β-D-глюкана в крови пациентов при подозрении на инвазивную грибковую инфекцию

В.П. Пирумова¹, М.С. Гельфанд²

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

²Научный центр здоровья Университета штата Теннесси, Мемфис, США

Контакты: Валентина Петровна Пирумова v.pirumova@gmail.com

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) представляют неоднородную группу заболеваний, чье клиническое значение возрастает за счет увеличения числа пациентов онкологического профиля, посттрансплантационных больных, пациентов с апластической анемией, врожденными и приобретенными дефектами иммунитета. Заболеваемость и смертность от грибковой инвазии продолжает держаться на высоком уровне, а доступные методы диагностики не всегда позволяют вовремя выявить инфекцию и изолировать возбудителя. «Золотым стандартом» определения ИГИ является микробиологическое и гистологическое исследование материала биопсии, выполнение которой на практике часто связано с высоким риском для пациента.

Надежные некультуральные методы раннего определения ИГИ должны улучшить существующую диагностическую ситуацию и сделать возможным более раннее принятие решений о назначении специфической противогрибковой терапии.

В данной статье мы предприняли попытку дать представление о преимуществах и ограничениях одного из таких тестов. В последние годы в доступной англоязычной литературе появляется все больше статей и обзоров литературы, посвященных определению циркулирующего (1→3)-β-D-глюкана (BDG), — преобладающего компонента клеточной стенки большинства патогенных грибов.

Несмотря на то, что данный тест обладает большим диагностическим потенциалом, рекомендовать его для рутинного использования у больных детского возраста с персистирующей фебрильной нейтропенией представляется преждевременным. Умеренная чувствительность и специфичность, недостаточность данных о критериях оценки у детей, временная задержка получения результатов (при условии проведения анализа в референс-лаборатории) и стоимость делают этот тест менее удобным с точки зрения принятия своевременного решения относительно постановки диагноза и инициации противогрибковой терапии. Данные результатов определения циркулирующего BDG могут быть интерпретированы только в составе общей картины клинического течения заболевания в сочетании с данными классических клинических, лабораторных и радиологических методов.

Ключевые слова: инвазивные грибковые инфекции, циркулирующий (1→3)-β-D-глюкан, бета-глюкан тест

Clinical value of blood circulating (1→3)β-D-glucan in patients with suspected invasive fungal infection

V.P. Pirumova¹, M.S. Gelfand²

¹Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Health Science Center, The University of Tennessee, Memphis, USA

Invasive fungal infections (IFI) are a heterogeneous group of diseases, whose clinical significance is increased due to large number of cancer patients, patients with aplastic anemia, congenital or acquired immunity defects. Morbidity and mortality due to fungal infection remain high, and the available diagnostic methods do not always allow timely detect and isolate infection pathogen. Microbiological and histological examination of biopsy material is the “gold standard” of IFI diagnostic, but in practice it is often associated with high risk for patients.

Reliable nonculture methods of early IFI detection needed to improve current diagnostic and allowing an earlier decision of specific antifungal therapy.

This article presents the advantages and limitations of one of these tests. In recent years, many articles and reviews about circulating (1→3)β-D-glucan (BDG) detection (major cell wall component of most pathogenic fungi) has appeared in the available literature.

Despite that this test has a high diagnostic value, to recommend it for routine use in children with febrile neutropenia is premature. This test is less useful in making timely decision about diagnosis and start of antifungal therapy because of moderate sensitivity and specificity, the lack of evaluation criteria in children, late results (if detected in reference laboratory) and cost. BDG detection results can be interpreted only in conjunction with clinical course and data of routine laboratory and radiological methods.

Key words: invasive fungal infection, circulating (1→3)β-D-glucan, beta-glucan test

Введение

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) представляют неоднородную группу заболеваний, чье клиническое значение возрастает за счет увеличения числа пациентов, относящихся к группам риска. В основном, это больные онкологического профиля, пациенты с апластической анемией, врожденными и приобретенными дефектами иммунитета, посттрансплантационные больные, включая тех, у кого развивается реакция «трансплантат против хозяина». Все состояния ятрогенной иммуносупрессии, длительный прием кортикостероидов создают условия для развития ИГИ [8].

Несмотря на постоянно совершенствующиеся методы диагностики и терапии, заболеваемость и смертность от ИГИ продолжает держаться на высоком уровне [8, 30].

«Золотым стандартом» определения ИГИ является микробиологическое и гистологическое исследование биопсийного материала [8, 22]. Отрицательные стороны инвазивных методов диагностики очевидны. Что же касается посевов крови, то обнаружить инвазивный кандидоз и фузариоз таким образом удастся только у 50 % больных [3, 27], а истинный инвазивный аспергиллез, по мнению разных авторов, не более чем у 10 % [4].

Надежные некультуральные методы раннего определения ИГИ, основанные на обнаружении грибковых антигенов, антител, нуклеиновых кислот, компонентов клеточных мембран, циркулирующих в сыворотке крови и других биологических жидкостях, должны улучшить существующую диагностическую ситуацию [29] и сделать возможным более раннее принятие решений о назначении специфической противогрибковой терапии. К подобным тестам относится определение уровня галактоманна (выявление инвазивного аспергиллеза), широко использующееся в стационарах, где лечат пациентов групп риска [8].

Другим циркулирующим маркером ИГИ, использование которого одобрено Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA), является (1→3)-β-D-глюкан (BDG) [1].

В последние годы в доступной англоязычной литературе появляется все больше статей и обзоров литературы, посвященных его определению, а специфических публикаций по этому вопросу на русском языке обнаружить не удалось.

В данной статье мы предприняли попытку дать представление о преимуществах и ограничениях данного теста.

Результаты

BDG — это компонент клеточной стенки большинства грибов. До недавнего времени считалось, что она целиком представляет собой инертную субстанцию, выполняющую, в основном, структурную функцию. Однако было показано, что под действием меха-

нических и химических воздействий клеточная стенка, не теряя сохранности содержимого (осмотической целостности), постоянно изменяется [30]. Главные структурные единицы клеточной стенки ответственные за данный процесс, — это полисахариды. Для большинства патогенных грибов основными являются маннан, хитин и глюкан. При этом последний преобладает у всех сапрофитных и патогенных грибов, за исключением *Mucor (Zygomycetes)*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhizopus*, *Cryptococcus sp.* [15, 30].

В середине XX века была предложена методика определения циркулирующего BDG, в основе которой лежала способность этого полисахарида активировать фактор G в коагуляционном каскаде мечехвоста (*horseshoe crab*). В сущности, это разновидность известного лимулюс амебоцитного лизатного (ЛАЛ) теста, который используется для выявления эндотоксинов. Метод был открыт группой ученых из Массачусетса (John Hopkins Marine Biological Laboratory). В 1956 г. при введении эндотоксина в кровотоки североамериканского мечехвоста (*Limulus polyphemus*) ими была документирована реакция внутрисосудистого свертывания. Позже было показано, что за запуск каскада свертывания ответственен профермент сериновой протеазы (фактор C), содержащийся в амебоцитах (аналог фагоцитов в кровотоке членистоногого) [6, 15].

В 1968 г. второй подобный профермент — фактор G — был определен ответственным за активацию ЛАЛ-каскада тромбообразования. Было показано, что в отличие от фактора C, этот профермент активируется без участия эндотоксина, а лишь в присутствии карбоксиметилированного бета-глюкана [6, 15]. На основании этого был разработан тест, направленный на определение циркулирующего (1→3)-BDG. Схематично структура современного теста выглядит следующим образом: (1→3)-BDG (находящийся в сыворотке крови) приводит к активации фактора G, который в свою очередь запускает ЛАЛ-каскад тромбообразования. При добавлении к реакции хромогенного п-нитроанилида (связанного с дипептидом), уровень BDG выше, чем 1 пг/мл можно определить спектрометрически: связанный с пептидом п-нитроанилид бесцветен, но при отщеплении он окрашивается в желтый цвет [11, 21]. Определяемое таким образом наличие BDG в сыворотке означает присутствие грибковой инвазии.

Для количественного определения уровня BDG в клинической практике в настоящее время доступно 2 вида тестов: Fungitell (он же Glucatell® Associates of Cape Cod, Inc., Falmouth, MA) основан на использовании ферментов амебоцитов мечехвоста *Limulus polyphemus*, в то время как Fungitec-G использует амебоциты *Tachypleus tridentatus* [7, 21].

Что касается пороговых значений, то согласно указаниям производителей для тестов, использующих *T. tridentatus* принят лимит в 20 пг/мл, а для исследований с использованием *L. polyphemus* — 80 пг/мл. При

этом в последнем случае отрицательным признается результат < 60 пг/мл, а уровень 60–79 пг/мл предлагают считать промежуточным [15].

В повседневной практике врачи все чаще сталкиваются с необычными грибковыми инфекциями. Среди причин можно назвать и улучшение микробиологических методов выделения организмов, и увеличение настороженности в отношении роли этих инфекций, и интенсивное использование противогрибковых препаратов, приводящее к появлению резистентных штаммов [2].

В исследовании, проведенном в 1978–1992 гг. на основании более 8000 аутопсий, был продемонстрирован значительный рост пропорции инвазивных инфекций, вызванных грибами, отличными от *Candida* и *Aspergillus* [25]. Большинство этих возбудителей было выявлено у больных с онкогематологическими заболеваниями и апластическими анемиями.

В настоящее время у пациентов, получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), основными возбудителями ИГИ являются плесневые (нитчатые) грибы, такие как *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Zygomycetes* [30]. Грибы рода *Candida* являются одними из четырех наиболее часто выделяемых организмов при бактериемиях, приводящих к смерти широкий круг пациентов, находящихся в стационаре [28].

Учитывая неугасающий интерес к методам раннего определения ИГИ, как в описаниях клинических случаев, так и в обзорных статьях, постоянно появляется информация о повышении уровня BDG в крови пациентов с кандидозом и аспергиллезом. Многократно показано, что BDG можно также обнаружить при инфекциях, вызванных *Fusarium sp.*, *Acremonium sp.*, *Trichosporon sp.*, *Saccharomyces cerevisiae* и *Histoplasma capsulatum*, *Scedosporium prolificans*, при феогифомикозах (таких как *Acremonium*, *Phaeoacremonium* и *Fonsecaea*) у больных с инвазивным дерматофитозом, а также при фунгемии, вызванной *Blastoschizomyces capitatus* [15, 21, 22]. Стоит также отметить повышение уровня циркулирующего BDG в присутствии *Pneumocystis jiroveci* [15]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что BDG редко выявляется при криптококкозе, зигомикозе, а также неинвазивном кандидозе (в отсутствие системного заболевания) [15, 18, 23].

Существуют ситуации, при которых BDG бывает повышен в отсутствие ИГИ. Исторически, впервые ложноположительные результаты были получены у пациентов, находящихся на гемодиализе. Позже оказалось, что это правомерно лишь для той группы больных, которой гемодиализ проводится с использованием целлюлозных мембран (включая мембраны из синтетически модифицированной целлюлозы: «Купрофан», «Диацилл», «Влацефан»). Это не относится к полностью синтетическим мембранам (полисульфоновым, полиамидным и поливинилалкогольным) и связано с тем, что целлюлозосодержащие материалы непосредственно имеют в себе BDG [9, 15, 18].

BDG на значимом уровне может определяться у пациентов, получающих внутривенные иммуноглобулины, альбумин или другие компоненты крови, которые производят промышленным путем. В этом случае BDG высвобождается из целлюлозных фильтров, которые используют в процессе производства. Это утверждение не универсально: не все предприятия используют подобные материалы [13, 15].

По тем же причинам, образцы крови, подлежащие тестированию на циркулирующий BDG (от момента забора до момента окончания теста), не должны контактировать с медицинской марлей. Y. Kimura et al. [12] было доказано, что использование марлевых тампонов при полостных операциях также повышает уровень BDG, определяемый позже в крови. Заметив этот феномен клинически, Y. Kimura et al. затем подтвердили его в опыте с внутрибрюшинным введением мышам физиологического раствора, контактировавшего с марлей. J. Mohr et al. в своей работе [19] показали достоверное повышение BDG у пациентов в первые трое суток после полостных операций, также связав это с интраоперационным использованием марлевых тампонов.

Из антибактериальных препаратов в повышении BDG *in vivo* был замечен внутривенный амоксициллина клавуланат [16]. Это утверждение сохраняет свою актуальность при применении всех антибиотиков, источником получения которых являются низшие грибы. Хорошо известно, например, что уровень галактоманнана повышается в крови пациентов, получающих пиперациллина-тазобактам. Присутствие полисахарида в этом случае, скорее всего, объясняется непосредственным попаданием галактоманнана в антибиотик в процессе производства (а не присутствием спор грибов в лекарственном препарате) [26].

M. Marty et al. протестировали 44 антибактериальных препарата, доступных для применения во внутривенной форме, на наличие BDG (использовался тест Glucatell). Семь из них: колистин, эртапенем, цефазолин, триметоприм-сульфаметоксазол, цефотаксим, цефепим и ампициллина сульбактам показали присутствие BDG в концентрированном препарате в заводском флаконе.

При исследовании колистина, эртапенема, цефотаксима и цефепима в разведениях, применяемых для внутривенного введения, BDG определялся на уровне выше 80 пг/мл (т. е., согласно указаниям производителя теста, выше пороговых значений). Однако при разведении до концентраций, в которых эти препараты работают в плазме, наличие BDG зафиксировано не было [16].

Исследователи также отметили присутствие высоких концентраций BDG во внутривенном амоксициллина клавуланате и сообщили (ссылаясь на M.A. Mennik-Kersten) о получении ложноположительных результатов теста на определение BDG после назначения этого антибиотика. Логично будет предположить, что уровень

циркулирующего BDG может повышаться при применении противоопухолевых полисахаридов (лентинан, шизофиллан, полисахарид К), получаемых из различного рода грибов. Но убедительных доказательств этого пока нет. J.W. Pickering et al. сообщили о случае ложноположительного результата определения BDG у больного с бактериемией стрептококковой этиологии (*S. mitis*) [26]; M.A. Mennik-Kersten et al. описали повышение маркера в присутствии *Pseudomonas aeruginosa* [17].

Что касается динамического наблюдения, то стоит отметить, что клиренс BDG *in vivo* изучен недостаточно. Предполагается, что он зависит в основном от клубочковой фильтрации BG низкой молекулярной массы, в то время как молекулы большего размера задерживаются в печени и разрушаются купферовскими клетками. F.M. Marty и S. Коо описали несколько случаев повышенного уровня BDG у больных с доказанной ИГИ на протяжении нескольких месяцев и/или даже лет после успешной противогрибковой терапии. Эти пациенты страдали хронической печеночной недостаточностью на фоне муковисцидоза или имели хроническую печеночную реакцию «трансплантат против хозяина» [15]. Две группы авторов независимо друг от друга предприняли попытки выявить закономерности и сформулировать рекомендации по определению уровней BDG в плазме пациентов детского возраста.

V. Smith et al. с помощью теста Fungitell определяли уровень BDG у 120 детей (медиана возраста — 9,2 года), не относящихся к группам риска по возникновению ИГИ (не в состоянии иммуносупрессии, без известных очагов инфекции, без центрального венозного доступа, без недавнего хирургического лечения в анамнезе). Существенных различий по возрасту и полу не было. Медиана уровня циркулирующего BDG составила 68 (± 128) пг/мл. В 78 % случаев уровень BDG был < 60 пг/мл, у 7 % — в пределах 60–79 пг/мл. Что касается оставшихся 15 %, то у них BDG был ≥ 80 пг/мл. Пять наиболее высоких значений: 348 пг/мл (12 лет, девочка), 374 пг/мл (2 года, девочка), 491 пг/мл (14 лет, мальчик), 754 пг/мл (13 лет, девочка), 974 пг/мл (14 лет, мальчик) [28]. Выведенная авторами медиана уровня циркулирующего BDG у обследованных детей (68 пг/мл) оказалась выше, чем в мультицентровом исследовании уровней у здоровых взрослых, проведенном L. Ostrosky-Zeichner et al. (48 пг/мл) [23, 28], и выше, чем в исследовании Z. Odabasi, в котором у 30 здоровых взрослых средняя концентрация BDG составила 17+/-34 пг/мл, лишь с двумя случаями > 60 пг/мл (63 и 86 пг/мл) [22].

A. Mularoni et al., также используя тест Fungitell, описали 4 случая повышения BDG у детей (2 новорожденных с низкой массой тела — 12 и 20 дней жизни, 11-летняя реципиент аллогенной ТГСК, 14-летний мальчик с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»), доказанных культурально и/или микроскопически. Согласно их данным, у всех пациентов BDG в плазме определялся на уровне > 523 пг/мл [20],

хотя выборка была мала и включала разнородные случаи, а также, несмотря на отсутствие группы контроля, полученная информация позволила авторам предположить вероятность более резкого повышения уровня BDG у детей и высказаться о необходимости дальнейших исследований.

Разумно предположить, что причины ложноположительных результатов у детей соответствуют таковым у взрослых. Однако специфических достоверных исследований по этому вопросу до настоящего времени не проводилось.

Лекарственный мониторинг — один из потенциальных способов использования теста на BDG [26]. Первыми данную возможность проверили С. Pazos et al. [24]. На примере 5 пациентов в состоянии нейтропении с доказанной ИГИ, получавших каспофунгин и/или амфотерицин В, авторы показали быстрое снижение уровня BDG ко 2-й неделе терапии и дальнейшее снижение ниже порогового — к 4-й неделе. У пациентов, не ответивших на терапию, напротив, уровень BDG продолжал повышаться. Быстрое снижение в плазме циркулирующего BDG на фоне лечения у пациента с пневмоцистной пневмонией отметили N. Kavagishi et al. [10]. Однако этих наблюдений недостаточно для формирования рекомендаций.

Заключение

Незвизрая на высокое отрицательное доказательное значение, чувствительность теста остается низкой, а отрицательный результат не позволяет с уверенностью исключить наличие ИГИ. Данные определения уровня циркулирующего BDG могут быть интерпретированы только в составе общей картины клинического течения заболевания в сочетании с данными классических клинических, лабораторных и радиологических методов.

Это согласуется с рекомендациями относительно использования теста определения циркулирующего BDG для диагностики ИГИ у гематологических пациентов высокого риска, озвученными на 3-ей Европейской конференции по инфекциям при лейкемии (ЕСИЛ-3) [14]: на основании критериев, принятых Американским обществом инфекционных болезней (IDSA) (таблица), данные, позволяющие рекомендовать тест, обладают умеренной доказательностью (B(II)).

По результатам метаанализа, проведенного F. Lamothe et al. [13], выяснилось, что лучшего диагностического значения и большей однородности теста можно достичь при использовании двух последовательных определений BDG. Но четких указаний на этот счет не сформулировано.

Ни один метаанализ не был основан на данных применения BDG у больных детского возраста.

Определение BDG при подозрении на ИГИ, вызванную не *Mucor*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhizopus* или *Cryptococcus sp.*, может иметь диагностическую ценность, однако в настоящее время в научном сооб-

Критерии оценки рекомендаций (на основании критериев, принятых Американским обществом инфекционных болезней (IDSA))

| Сила рекомендации | Качество данных |
|---|--|
| (А) Высокая достоверность данных, подтверждающих рекомендации к использованию | (I) Данные получены из более чем одного, должным образом рандомизированного, контролируемого исследования |
| (В) Умеренная достоверность данных, подтверждающих рекомендации к использованию | (II) Данные получены из более чем одного хорошо организованного клинического исследования без рандомизации; из когортного или «случай-контроль» аналитического исследования (предпочтительно из более чем одного центра); из многих исследований серии случаев; или данные, полученные от драматического исхода неконтролируемого эксперимента |
| (С) Слабая достоверность данных, подтверждающих рекомендации к использованию | (III) Данные основаны на мнении экспертов, клиническом опыте, сообщениях экспертных комитетов |

шестве нет единого мнения относительно критериев оценки результатов теста. Проведение дальнейших исследований необходимо для возможности формулирования рекомендаций [18, 22, 30].

При наличии надежных критериев оценки результатов определение циркулирующего BDG может быть актуально для врачей, имеющих дело с больными в состоянии нейтропении. Выполненный у иммунокомпromетированного пациента с фебрильной лихорадкой, сохраняющейся на фоне приема антибактериальных препаратов, тест смог бы помочь в принятии решений относительно тактики специфической противогрибковой терапии в более короткие сроки. Доступность и скорость выполнения влияют на клиническое значение теста. Своевременное изменение лечебной тактики возможно только при условии, что результаты теста будут доступны не позднее 24–48 ч с момента его отправки.

Что касается сравнения BDG с другими тестами для определения ИГИ, такими как маннан, галактоманнан и антимагманн, — некоторые авторы показали более низкую чувствительность метода при похожей специфичности [13]. При этом немногочисленные наблюдения применения BDG как в качестве монотеста, так и в комбинации с другими тестами на выявление ИГИ, не позволили авторам сделать конкретных заключений о преимуществах какой-либо тактики [5, 13].

В литературе практически отсутствуют данные относительно выявления BDG в ином биологическом материале, нежели кровь (например, бронхоальвеолярный лаваж, ликвор, биопсийный материал). Исследования в этом направлении представляются перспективными с точки зрения потенциального использования теста.

Подводя итог, можно заключить, что, несмотря на то, что определение циркулирующего (1→3)-BDG представляется многообещающим диагностическим тестом, в настоящее время рекомендовать его для рутинного использования у больных детского возраста с персистирующей фебрильной нейтропенией невозможно. В то время как стратегия назначения эмпирической противогрибковой терапии или изменение клинической тактики на основании данных компьютерной томографии вместе с определением галактоманнана успешно применяются в онкологии и гематологии, место анализа на BDG остается неопределенным.

Умеренная чувствительность и специфичность, недостаточность данных о критериях оценки у детей, временная задержка в получении результатов (при условии проведения анализа в референс-лаборатории) и стоимость делают этот тест менее удобным с точки зрения принятия своевременного решения относительно противогрибковой терапии у детей в состоянии фебрильной нейтропении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Масчан А.А., Клясова Г.А., Веселов А.В. Обзор рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза. *Клин микробиол и антимикроб химиотер* 2008;10(2):96–143.
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Медпрактика-М, 2006.
3. Boutati E.I., Anaissie E.J. Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90:999–1008.
4. Girmenia C., Nucci M., Martino P. Clinical significance of *Aspergillus fungaemia* in patients with haematological malignancies and invasive aspergillosis. *Br J Hematol* 2001;114(1):93–8.
5. Hachem R.Y., Kontoyiannis D.P., Chemaly R.F. et al. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (11→3)-b-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol* 2009;47:129–33.
6. Hope W.W., Walsh T.J., Denning D.W. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5:609–22.

7. Hossain M.A., Miyazaki T., Mitsutake K. Comparison between Wako-WB003 and Fungitec G tests for detection of (1-->3)- β -D-glucan in systemic mycosis. *J Clin Lab Anal* 1997;11:73-7.
8. Karageorgopoulos D.E., Vouloumanou E.K., Ntziora F. et al. β -D-Glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52(6):750-77.
9. Kato A., Takita T., Furuhashi M. Elevation of blood (103)- β -D-glucan concentrations in hemodialysis patients. *Nephron* 2001;89:15-9.
10. Kawagishi N., Miyagi S., Satoh K. et al. Usefulness of beta-D glucan in diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia and monitoring its treatment in a living-donor liver-transplant recipient. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:308-11.
11. Kedzierska A., Kochan P., Pietrzyk A. et al. Current status of fungal cell wall components in the immunodiagnosics of invasive fungal infections in humans: Galactomannan, mannan and (1-3)- β -D-glucan antigens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:755-66.
12. Kimura Y., Nakao A., Tamura H. et al. Clinical and experimental studies of the Limulus test after digestive surgery. *Surg Today* 1995;25:790-4.
13. Lamoth F., Cruciani M., Mengoli C. et al. Beta-glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the third European conference on infections in leukemia (ECIL-3). *Clinical Infect Dis* 2012; 54(5):633-43.
14. Marchetti O., Lamoth F., Mikulska M. et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *BMT* 2012;47:846-54.
15. Marty F.M., Koo S. Role of (1-->3)-beta-D-glucan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2009; 47(suppl 1):233-40.
16. Marty F.M., Lowry C.M., Lempitski S.J. et al. Reactivity of (1-->3)-beta-d-glucan assay with commonly used intravenous anti-microbials. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3450-3.
17. Mennik-Karsten M.A., Ruegebrink D., Verwei P.E. *Pseudomonas aeruginosa* as a cause of 1,3-beta-D-glucan assay reactivity. *Clin Infect Dis* 2008;46:1930-1.
18. Miyazaki T., Kohno S., Mitsutake K. et al. Plasma (1-->3)-beta-D-glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. *J Clin Microbiol* 1995;33:3115-8.
19. Mohr J., Paetznick V.L., Rodriguez J.R. et al. A prospective pilot survey of B-glucan (BG) seropositivity and its relationship to invasive candidiasis (IC) in the surgical ICU (SICU) (Abstract M-168). 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 2005; Washington, DC.
20. Mularoni A., Furfaro E., Faraci M. et al. High levels of b-D-Glucan in immunocompromised children with proven invasive fungal disease. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17(5):882-3.
21. Obayashi T., Yoshida M., Mori T. et al. Plasma (1-->3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995;345:17-20.
22. Odabasi Z., Mattiuzzi G., Estey E. et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39:199-205.
23. Ostrosky-Zeichner L., Alexander B.D., Kett D.H. et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41:654-9.
24. Pazos C., Pontón J., Del Palacio A. Contribution of (1-->3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: A comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 2005;43:299-305.
25. Person A.K., Kontoyiannis D.P., Alexander B.D. Fungal infections in transplant and oncology patients. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:439-59.
26. Pickering J.W., Sant H.W., Bowles C.A. et al. Evaluation of a (1-->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005;43:5957-62.
27. Segal B.H., Almyroudis N.G., Battiwala M. et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007;44:402-9.
28. Smith P.B., Benjamin D.K. Jr, Alexander B.D. et al. Quantification of 1,3-beta-d-glucan levels in children: preliminary data for diagnostic use of the beta-glucan assay in a pediatric setting. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14(7):924-5.
29. Verweij P.E., Figueroa J., Van Burik J. et al. Clinical applications of nonculture based methods for the diagnosis and management of opportunistic and endemic mycoses. *Med Mycol* 2000;38:161-71.
30. Wright W.F., Overman S.B., Ribes J.A. (1-3)- β -D-Glucan assay: a review of its laboratory and clinical application. *Lab Med* 2011;42(11):679-85.

Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии

И.А. Лисуков, А.Д. Кулагин, Б.В. Афанасьев

Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Контакты: Игорь Андреевич Лисуков igor_lisukov@mail.ru

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является редким жизнеугрожающим клональным заболеванием крови, в основе которого лежит приобретенная мутация гена, кодирующего якорный белок фосфатидилинозитол класса А (PIG-A). ПНГ характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, тромбофилией и другими тяжелыми клиническими синдромами. До настоящего времени лечение ПНГ оставалось симптоматическим: гемотрансфузии, антикоагулянтная терапия, препараты железа, фолиевая кислота. Единственным подходом, при котором возможно выздоровление при ПНГ, служит аллогенная трансплантация костного мозга, однако данная процедура сопряжена с тяжелыми осложнениями и высокой летальностью. Новой таргетной терапией ПНГ является подавление активации компонентов терминального комплекса системы комплемента с помощью моноклонального антитела против компонента комплемента C5 (экулизумаб). Экулизумаб показал высокую эффективность в контроле внутрисосудистого гемолиза, что приводит к улучшению качества жизни и выживаемости больных ПНГ.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, аллогенная трансплантация костного мозга, экулизумаб

Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

I.A. Lisukov, A.D. Kulagin, B.V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation, Pavlov State Medical University of St.-Petersburg, Ministry of Health of Russia

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare, life-threatening clonal hematological disorder caused by an acquired mutation in the phosphatidylinositol glucan (PIG)-A gene. PNH is characterized by chronic intravascular hemolysis, marrow failure, thrombophilia and other severe clinical syndromes. Until recently, the treatment of PNH has been symptomatic with blood transfusions, anticoagulation and supplementation with folic acid or iron. The only potentially curative treatment is allogeneic stem cell transplantation, but this has severe complications with high mortality rates. A new targeted treatment strategy is the inhibition of the terminal complement cascade with anti-C5 monoclonal antibody (eculizumab). Eculizumab has shown significant efficacy in controlling of intravascular hemolysis resulting in improving quality of life and survival.

Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, allogeneic bone marrow transplantation, eculizumab

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является редким клональным заболеванием крови, развивающимся в результате экспансии одного или нескольких клонов гемопоэтических стволовых кроветворных клеток с соматической мутацией *PIG-A* гена, который локализуется на активной X-хромосоме [1]. Данный генетический дефект приводит к нарушению ранних этапов синтеза углеводной части гликозилфосфатидилинозитолового (GPI) якоря, осуществляющего фиксацию целого ряда молекул (GPI-связанных протеинов), защищающих мембраны клеток крови от комплемента. Клинические проявления ПНГ включают хронический внутрисосудистый гемолиз, рецидивирующие венозные и артериальные тромбозы, цитопении, развитие хронической болезни почек (ХБП), легочной гипертензии (ЛГ) и некоторых других более редких синдромов.

Основные клинические синдромы ПНГ являются следствием хронического внутрисосудистого гемолиза, который сопровождается высвобождением свободного гемоглобина из разрушенных эритроцитов, связывани-

ем и деплецией оксида азота NO, повышенным тромбообразованием, эндотелиальной дисфункцией [2].

Термин ПНГ не отражает суть заболевания, поскольку был предложен задолго до изучения не только этиологии и патогенеза, но даже полной клинической картины заболевания. Считавшиеся до недавнего времени классическими ночные пароксизмы внутрисосудистого гемолиза и гемоглобинурии на самом деле встречаются редко.

По разным предположениям, первое описание ПНГ принадлежит врачу из Нидерландов Johannes Schmidt, шотландскому хирургу Charles Stewart или англичанину Сэру William Gull [3–5]. В России первое сообщение о ПНГ сделал В.В. Стольников в 1880 г. [6]. Детальное клиническое описание ПНГ относится к 1882 г. и принадлежит Paul Strübing [7]. Во всех этих клинических наблюдениях присутствовало описание пароксизмов гематурии или темной мочи, в том числе в утренние часы. Более подробное описание ПНГ было дано в начале XX века van den Berghe, Marchiafava и Micheli [3].

ПНГ относится к редким заболеваниям, ее частота составляет от 1 до 2 случаев на миллион населения в год. Классическая гемолитическая форма ПНГ может проявляться в любом возрасте с пиком в 30–40 лет с одинаковой частотой у женщин и мужчин. Медиана возраста больных на момент установки диагноза составляет 42 года [4, 8, 9].

ПНГ является хроническим прогрессирующим заболеванием, снижающим продолжительность жизни больных. Медиана выживаемости, по данным двух наиболее крупных когортных исследований, составляет 10–12 лет [9, 10]. При этом только 28% больных переживают 25-летний рубеж [10]. В 58% случаев причина смерти была непосредственно связана с ПНГ (в основном, это тромбозы, ХБП, геморрагические осложнения на фоне тромбоцитопении).

Современная диагностика ПНГ основана на выявлении популяций клеток крови с дефицитом экспрессии GPI-связанных белков при помощи моноклональных антител и диагностикума FLAER методом проточной цитометрии [8].

Учитывая сложные взаимоотношения ПНГ и различных вариантов костномозговой недостаточности, экспертами международной группы по изучению ПНГ была предложена рабочая классификация, позволяющая интерпретировать и формально подразделять большинство клинических ситуаций с выявлением клона ПНГ на 3 подкатегории [11]:

1. Классическая ПНГ. Характеризуется клинически выраженным внутрисосудистым гемолизом (ретикулоцитоз, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и непрямого билирубина, низкая концентрация сывороточного гаптоглобина) при отсутствии дефинитивных признаков другой патологии костного мозга. В костном мозге выявляется эритроидная гиперплазия с нормальной или близкой к нормальной морфологией и отсутствуют аномалии кариотипа.

2. ПНГ на фоне другого нарушения костномозгового кроветворения (апластическая анемия (АА)/ПНГ, миелодиспластический синдром (МДС)/ПНГ). Характеризуется клинически и лабораторно выраженным гемолизом с одновременным выявлением или наличием в анамнезе другого заболевания крови (АА, МДС, миелофиброз и др.). Ключевое значение в определении данной подкатегории ПНГ имеют исследование костного мозга и цитогенетическое тестирование. Используются стандартные критерии диагностики АА, МДС или миелофиброза. Обнаружение аномалий кариотипа, ассоциированных с определенным заболеванием, может способствовать установлению первичного диагноза, в первую очередь, МДС.

3. Субклиническая ПНГ. Пациенты не имеют клинических и лабораторных признаков гемолиза. Выявляются небольшие популяции клеток крови (эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов, обычно менее 1%) с дефицитом экспрессии GPI-связанных белков при использовании высокочувствительного цитометрического анализа.

Субклинический вариант ПНГ выявляется в ассоциации с АА и МДС (рефрактерной анемией).

Терапевтическая тактика при ПНГ должна быть максимально индивидуализирована и может варьировать от наблюдения и поддерживающего лечения до современной патогенетической терапии и аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ).

Среди средств контроля внутрисосудистого гемолиза традиционно рассматривались кортикостероидные гормоны и андрогены. Однако данная терапия патогенетически недостаточно обоснована [11]. Большинство экспертов не рекомендуют использование кортикостероидных гормонов при ПНГ. Тем не менее, у ряда больных назначение преднизолона даже в низких дозах (0,25–1,0 мг/кг/сут) может купировать гемолитический криз, что вероятно связано с подавлением активации комплемента. Среди андрогенов наиболее приемлемым препаратом на сегодняшний день является даназол, назначаемый в стартовой дозе 800 мг/сут, а при длительной терапии с целью контроля хронического гемолиза в дозе 200–400 мг/сут.

Современным патогенетическим методом лечения внутрисосудистого гемолиза при ПНГ является использование препарата экулизумаб, представляющего собой гуманизированное моноклональное антитело против C5 компонента комплемента. Высокая аффинность антител обеспечивает стабильное связывание с C5 до момента элиминации комплекса из циркуляции. Результаты первого пилотного исследования были опубликованы в 2004 г. [12]. Препарат назначался 11 больным ПНГ с трансфузионной зависимостью в дозе 600 мг/нед в течение первых 4 недель и 900 мг каждые 2 недели в последующем в виде 30-минутных инфузий. Переносимость препарата была хорошей во всех случаях. На лечении отмечалось быстрое снижение уровня ЛДГ, гемоглобинурии, трансфузионной зависимости (в среднем с 2,1 до 0,6 доз эритроцитов в месяц). После первых инъекций препарата больные отмечали купирование проявлений болевого синдрома, общей слабости. Удельный вес ПНГ+ эритроцитов III типа на фоне лечения повышался практически до уровня ПНГ+ гранулоцитов, что связано с эффективным прекращением их разрушения и снижением трансфузионной нагрузки. Эффект лечения был наиболее значимым у 7 больных с нормальным или близким к нормальному уровнем тромбоцитов, т. е. без признаков костномозговой недостаточности. Однако было отмечено, что не у всех ответивших больных уровень гемоглобина восстанавливался до нормального, уровень билирубина и ретикулоцитов мог также оставаться повышенным, что свидетельствовало о неполном контроле внутрисосудистого гемолиза. У 2 пациентов были документированы рецидивы гемолиза перед очередным введением препарата. Первые результаты использования экулизумаба были достаточно обнадеживающими и легли в основу целой серии контролируемых исследований.

Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы подтвердили высокую эффективность экулизумаба при ПНГ [13]. При продолжительности терапии в течение 26 недель стабилизация уровня гемоглобина при отсутствии необходимости в трансфузиях была достигнута у 49 % (21 из 43) больных в опытной группе против 0 % (0 из 44) — в группе плацебо. Лечение препаратом сопровождалось достоверным снижением уровня ЛДГ и повышением качества жизни больных.

В 2011 г. были опубликованы результаты исследования по длительному применению экулизумаба у больных с классической формой ПНГ. Оценивалась выживаемость и тяжесть симптоматики у 79 пациентов, получавших лечение в течение 8 лет. Группой контроля были 30 пациентов с ПНГ, наблюдавшиеся в клинике в течение 8 лет до начала использования экулизумаба. Показаниями для терапии экулизумабом были гемолиз с трансфузионной зависимостью (3 и более трансфузий в течение 12 месяцев) и тяжелые осложнения, включающие тромбозы, почечную недостаточность, ЛГ. Стартовая доза включала 5 введений препарата с интервалом в 1 неделю: 4 дозы по 600 мг и 1 введение 900 мг экулизумаба. Поддерживающая терапия проводилась в течение всего наблюдения за пациентами в дозе 900 мг препарата 1 раз в 2 недели. Появление таких симптомов, как потемнение мочи, боли в животе, а также повышение ЛДГ расценивалось как «прорывной» гемолиз, при этом доза экулизумаба повышалась до 1200 мг каждые 2 недели до купирования симптоматики.

Общая выживаемость в контрольной группе составила 66,8 % по сравнению с 95,5 % в группе пациентов, получавших экулизумаб. Необходимо отметить, что выживаемость в группе больных, получавших экулизумаб, не отличалась от сходной по возрасту и полу популяции здоровых людей.

У 21 (27 %) пациента из 79 до назначения экулизумаба был анамнез тромботических осложнений (5,6 эпизода тромбозов на 100 пациенто-лет). На фоне терапии экулизумабом были отмечены только 2 тромботических эпизода (0,8 на 100 пациенто-лет). Сорок (66 %) из 61 пациента через 12 мес терапии экулизумабом стали независимы от трансфузий. Средняя потребность в трансфузиях снизилась на 74 % (с 19,3 единиц до 5,0 единиц в год). Таким образом, данное исследование убедительно показало, что назначение экулизумаба кардинально меняет естественное течение ПНГ, снижает количество и тяжесть жизнеугрожаемых осложнений, увеличивает выживаемость пациентов до уровня общей популяции [14].

Основной причиной смерти больных ПНГ являются тромботические осложнения. В связи с этим особый интерес представляют клинические исследования, показавшие значительное снижение риска тромбозов у больных ПНГ, длительно получающих экулизумаб.

В 2007 г. в публикации P. Hillmen et al. приводятся данные о длительном наблюдении (2002–2005 гг.) 195 пациентов с ПНГ, получавших лечение экулизумабом в рамках 3 клинических исследований: пилотное исследование, TRIUMPH [13] и SHEPHERD [15]. Проведенный анализ показал уменьшение частоты эпизодов тромбозов на 85 % (с 7,37 до 1,07 тромботических эпизодов на 100 пациентов-лет) [16].

Необходимо особо отметить, что у пациентов, уже получавших антитромботическую терапию, на фоне лечения экулизумабом было отмечено уменьшение количества тромботических эпизодов на 94 % (с 10,6 до 0,62 эпизодов на 100 пациенто-лет).

В ряде ретроспективных исследований было показано, что риск тромботических осложнений коррелирует с размером ПНГ клона (> 50 %) [17]. Однако анализ данных клинических исследований TRIUMPH и SHEPHERD показал, что тромботические эпизоды могут развиваться и при меньших размерах клона (20–50 %).

В 8–18 % случаев причиной смерти у больных ПНГ является почечная недостаточность, у 59 % пациентов диагностируется ХБП различной степени тяжести, при этом снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин является предиктором снижения продолжительности жизни пациентов [18].

В 2010 г. был проведен анализ влияния длительной терапии экулизумабом на функцию почек у 195 пациентов с ПНГ [19]. До лечения ХБП I–V стадии диагностировалась у 69 % пациентов, после 36 месяцев терапии процент больных с ХБП снизился до 31 %, при этом у пациентов, имевших диагноз ХБП, было выявлено улучшение на ≥ одну стадию. У всех остальных пациентов, получавших экулизумаб, отмечалась стабилизация функции почек.

Еще одним осложнением ПНГ является ЛГ. Внутрисосудистый гемолиз сопровождается деплецией NO, дисрегуляцией и нарушением функции гладкой мускулатуры и эндотелиальных клеток, васкулопатией, что приводит к развитию ЛГ [20].

В статье A. Hill et al. приведены данные об эффективности экулизумаба в лечении легочных осложнений ПНГ [21]. У 73 пациентов с гемолитической формой ПНГ была установлена прямая корреляционная зависимость между развитием ЛГ и тяжестью гемолиза, степенью деплеции NO. Почти у 50 % больных было отмечено увеличение уровня (> 160 пг/мл) NT-proBNP (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида) — маркера резистентности легочных сосудов и дисфункции правого желудочка. Терапия экулизумабом в течение 2 недель приводила к прекращению гемолиза, нормализации уровня NO, снижению одышки и значительной редукции показателей NT-proBNP. Необходимо отметить, что уменьшение проявлений дыхательной недостаточности отмечалось без значительного увеличения уровня гемоглобина. Эти данные свидетельствуют о том,

что именно нарушение катаболизма NO, как следствие внутрисосудистого гемолиза, приводит к развитию клинико-лабораторных проявлений ЛГ (одышка, увеличение уровня NT-pro-BNP).

Таким образом, терапия экулизумабом у большинства пациентов приводит к купированию всех проявлений внутрисосудистого гемолиза, профилактирует развитие тяжелых осложнений, таких как тромбозы, ЛГ, почечная недостаточность и в итоге нормализует продолжительность жизни больных ПНГ.

Анализ английской группы изучения ПНГ данных 130 пациентов, постоянно получавших экулизумаб с 2002 по 2011 гг., показал, что лечение возможно организовать в домашних условиях, когда внутривенную инфузию препарата каждые 2 недели проводит специальная мобильная бригада медсестер. Данный подход является наиболее удобным для пациента и значительно улучшает качество жизни больных [22].

Кроме использования моноклональных антител определенные перспективы направленного контроля внутрисосудистого гемолиза связывают с разработкой искусственных альтернативных якорных структур (Prodartin) с целью восстановить экспрессию CD59 на клетках крови и таким образом защитить их от комплемента [23].

Проведение трансфузий эритроцитов при классической ПНГ позволяет компенсировать анемию и может несколько ослаблять гемолиз через супрессию эритропоэза. Следует подчеркнуть, что этот метод лечения остается основным для значительной части больных ПНГ. Традиционно проводят трансфузии отмытых эритроцитов, хотя риск усиления гемолиза за счет присутствия небольшого количества донорской плазмы при трансфузиях неотмытых эритроцитов вероятно преувеличен [24]. Весьма целесообразно проведение лейкодеплеции для предотвращения трансфузионных реакций, так как именно в этот период может активироваться комплемент. Вследствие хронической потери железа риск вторичной перегрузки железом при проведении трансфузий относительно низкий.

Более того, у больных с классической ПНГ вследствие гемоглобинурии и хронической гемосидеринурии, как правило, формируется дефицит железа. Важно отметить, что дефицит железа не только нарушает эритропоэз, но и может способствовать обострениям гемолиза. Поэтому риск активации гемолиза не должен служить противопоказанием для назначения препаратов железа. Предпочтительнее проводить терапию пероральными препаратами железа с постепенным повышением их дозы, однако, в случаях массивной потери железа с мочой она может оказаться неэффективной и потребуются парентеральная терапия. Также в связи с резко повышенным потреблением рекомендуется регулярная терапия фолиевой кислотой в дозе 5 мг/сут.

Как уже было отмечено, тромботические осложнения являются ведущей причиной летальности у больных

с классической формой ПНГ, поэтому вторичная профилактика варфарином и низкомолекулярными гепаринами показана всем больным, имевшим тромботические осложнения в анамнезе.

Первичная профилактика проводится больным высокого риска, к которой относятся больные с наличием более 50% ПНГ+ гранулоцитов, уровнем тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$ и не имеющие других противопоказаний для антикоагулянтной терапии. Острые тромботические осложнения требуют экстренной гепаринизации, а при развитии синдрома Бадд—Киари показано проведение тромболитической терапии и ангиохирургических вмешательств [11].

У больных с выраженной дисфагией, коликообразными абдоминальными болями, не связанными с мезентериальными тромбозами, а также при эректильной дисфункции рассматривается возможность использования силденафил цитрата или нитроглицерина [11], однако специальных исследований не проводилось. Необходимо подчеркнуть, что на фоне терапии экулизумабом достигается значительное уменьшение симптомов дистонии гладкой мускулатуры, что не требует назначения какой-либо дополнительной терапии [25].

Среди потенциальных опасностей терапии анти-C5 антителами рассматриваются инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями, прежде всего *Neisseria meningitidis*. Кроме этого, учитывая повышение выживаемости ПНГ+ эритроцитов, должен приниматься во внимание риск рецидива гемолиза в случае отмены терапии.

Единственным методом радикального лечения ПНГ является аллогенная ТКМ. Однако определение показаний для проведения ТКМ при классической форме ПНГ остается весьма сложным вопросом [11]. Результаты ТКМ пока не столь оптимистичны, как при АА [26].

В первую очередь это связано с высокой частотой тяжелых осложнений и летальностью. До настоящего времени проведение аллогенной ТКМ от HLA-совместимого родственного донора при классической ПНГ рекомендовалось при тяжелых рецидивирующих тромбозах и рефрактерной анемии с трансфузионной зависимостью [11]. Данные показания в настоящее время пересмотрены в связи с появлением в терапевтическом арсенале новых способов контроля гемолиза (экулизумаб).

Недавно были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового анализа ТКМ у 211 пациентов, проведенного Европейской группой трансплантации костного мозга и Французским обществом гематологов [27]. Общая 5-летняя выживаемость трансплантированных пациентов с ПНГ составила $68 \pm 3\%$ ($54 \pm 7\%$ в группе больных с классической ПНГ, трансплантированных в связи с тромботическими осложнениями; $69 \pm 5\%$ в группе пациентов с АА/ПНГ без анамнеза тромботических событий и $86 \pm 6\%$ у больных с классической ПНГ, у которых

показанием для ТКМ был рецидивирующий гемолиз). Кроме того, в группе больных ПНГ с тромбозами в анамнезе был проведен сравнительный анализ общей выживаемости 24 пар пациентов, получивших и не получивших ТКМ. Выживаемость больных в группе ТКМ была достоверно ниже. Эти данные убедительно показывают, что тромботические осложнения не могут более быть показанием для ТКМ, более того, если пациент с классической ПНГ получает терапию экулизумабом, то рецидивирующий гемолиз также не является показанием к аллогенной ТКМ.

Таким образом, в настоящее время аллогенная ТКМ может быть рекомендована при ПНГ в сочетании с аплазией кроветворения или при клональных трансформациях. Имеются определенные перспективы в использовании аллогенной ТКМ с немиелоаблативным кондиционированием, которое снижает риск тяжелых осложнений. В литературе есть описание редких случаев успешной сингенной ТКМ при ПНГ [26]. Результаты ТКМ от неродственного донора, как и при АА, имеют тенденцию к улучшению, хотя этот подход при ПНГ остается во многом экспериментальным.

Вторым методом лечения, потенциально модифицирующим естественное течение заболевания, является иммуносупрессивная терапия (ИСТ), направленная на восстановление нормального кроветворения. Однако, при классической ПНГ с выраженным гемолизом и отсутствием глубокой тромбоцитопении эффективность ИСТ с включением антиtimoцитарного глобулина (АТГ) остается низкой [28]. Предикторами ответа на ИСТ при классической ПНГ являются тромбоцитопения и неадекватный ретикулоцитарный ответ на гемолиз. Однако эти лабораторные показатели могут отражать трансформацию ПНГ в АА.

С другой стороны, ИСТ является стандартным методом лечения при АА/ПНГ, рефрактерной анемии — МДС/ПНГ и, естественно, субклинической ПНГ на фоне АА и МДС. В данных клинических ситуациях ИСТ является стандартом лечения костномозговой недостаточности (АА или МДС), вне зависимости от выявления клона ПНГ. Более того, в ряде ретроспективных исследований группы S. Nakaо и проспективном исследовании нашей группы показано, что наличие минорного клона ПНГ на момент диагноза является предиктором хорошего ответа на комбинированную ИСТ при АА и МДС-рефрактерной анемии [29–31].

Необходимо отметить, что терапия АТГ может оказаться опасной у больных с выраженными лабораторными или клиническими признаками гемолиза в связи с риском тяжелого гемолитического криза в период сывороточной болезни [32]. Назначение циклоспорина А (ЦсА) больным с ПНГ, как правило, переносится удовлетворительно, однако при хроническом гемолизе риск почечной токсичности может оказаться достаточно высоким. Эффективность ЦсА в основном отмечена при АА/ПНГ, часто с зависимостью сохранения ремиссии от продолжения терапии данным препаратом [33].

Мы наблюдали транзиторный ответ, включая уменьшение проявлений гемолиза, повышение уровня нейтрофилов и тромбоцитов, на терапию ЦсА у больного с классической ПНГ [34]. Однако по другим сообщениям эффективность терапии ЦсА при АА/ПНГ оказалась низкой [35].

Таким образом, у больных с субклинической ПНГ на фоне АА показано проведение комбинированной ИСТ или аллогенной ТКМ по стандартам лечения АА. В случаях АА/ПНГ с клиническими и лабораторными признаками гемолиза решение об аллогенной ТКМ решается в индивидуальном порядке, а при проведении ИСТ на первом этапе целесообразна комбинация АТГ и ЦсА с тщательным мониторингом выраженности гемолиза в ранние сроки после проведения курса АТГ.

Таким образом, в связи с существенными различиями клинической картины, степени тяжести и исходов ПНГ терапевтическая тактика должна быть максимально индивидуализирована.

У больных с нетяжелым течением классической формы ПНГ с минимально выраженным гемолизом возможен период динамического наблюдения. Начинать лечение экулизумабом целесообразно по следующим показаниям: рецидивирующий гемолиз с трансфузионной зависимостью, тяжелые органические нарушения (ХБП, ЛГ и т. д.), эпизод тромботических осложнений в анамнезе.

Терапия экулизумабом позволяет не только контролировать развитие тяжелых жизнеугрожающих осложнений, но и практически нормализовать выживаемость и качество жизни пациентов.

При сочетании ПНГ с аплазией кроветворения и развитии клональной трансформации показано проведение аллогенной ТКМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosse W.F., Ware R.E. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;86(9):3277–86.
2. Rother R., Bell L., Hillmen P. et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. *JAMA* 2005;293(13):1653–62.
3. Beutler E., Luzzatto L. Hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1999;36(suppl 7): 38–47.
4. Johnson R., Hillmen P. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Nature's gene therapy? *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2002;55(3):145–52.
5. Young N., Maciejewski J. Genetic and environmental effects in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: this little *PIG-A* goes "Why? Why? Why?" *J Clin Invest* 2000;106(5):637–41.
6. Гаврилов О.К., Файнштейн Ф.Э., Турбина Н.С. Депрессии кроветворения. М.: Медицина, 1987. 256 с.

7. Crosby W. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a classic description by Paul Strübing in 1882, and a bibliography of the disease. *Blood* 1951;6:270–84.
8. Lewis S., Dacie J. The aplastic anemia: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome. *Br J Haematol* 1967;13:236–51.
9. Socie G., Mary J., de Gramont A. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet* 1996;348:573–7.
10. Hillmen P., Lewis S., Bessler M. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253–9.
11. Parker C., Omine M., Richards S. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106(12):3699–709.
12. Hillmen P., Hall C., Marsh J. et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350(6):552–9.
13. Hillmen P., Young N., Schubert J. et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355(12):1233–43.
14. Kelly R., Hill A., Arnold L. et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011;117:6786–92.
15. Young N., Antonioli E., Rotoli B. et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Interim Shepherd Phase III Clinical Study. *Blood* 2006;108:971.
16. Hillmen P., Muus P., Dührsen U. et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thrombembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110:4123–8.
17. Hill C., Richards S., Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003;102:4587–91.
18. Hillmen P., Elebute M., Kelly R. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010;85(8):553–9.
19. Brodsky R., de Castro C., Schrezenmeier H. Long term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2010;116(21):abstr. 4237.
20. Gladwin M., Sachdev V., Jison M. et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):886–95.
21. Hill A., Rother R., Wang X. et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2010;149(3):414–25.
22. Arnold L., Brooksbank G., Kelly R. et al. Continued benefit from prolonged treatment with eculizumab in 130 patients with PNH in the UK: home delivery of eculizumab is safe, convenient and associated with very high levels of patients satisfaction. *Blood* 2011;118(21):abstr. 4368.
23. Sah A., Ridley S., Richards S. et al. Prodaptin-CD59, a membrane-targeted recombinant CD59, coats PNH red cells *in vitro* and *in vivo* protecting both from human complement mediated lyses. *Hematology J* 2004;5(suppl. 2):207.
24. Brecher M., Taswell H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells: a myth revised. *Transfusion* 1989;29:681–5.
25. Hill A., Rother R., Hillmen P. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2005;90(online):111–3.
26. Hegenbart U., Niederwieser D., Forman S. et al. Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(11):689–97.
27. De Latour R., Schrezenmeier H., Bacigalupo A. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a transplant versus no transplant matched comparison study in behalf of the severe aplastic anemia working party (SAAWP) of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT) Group and the French Society of Hematology (SFH). *Blood* 2011;118(21):abstr. 2403.
28. Paquette R., Yoshimura R., Veiseh C. et al. Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1997;96(1):92–7.
29. Sugimori C., Chuhjo T., Feng X. et al. Minor population of CD55-CD59-blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood* 2006;107(4):1308–14.
30. Wang H., Chuhjo T., Yasue S., Omine M., Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 2002;100(12):3897–902.
31. Kulagin A, Golubovskaya I., Ganapiev B. et al. Prognostic value of minor PNH clones in aplastic anemia treated with ATG-based immunosuppression: Results of two-center prospective study. *Bone Marrow Transplantation* 2011;46(Suppl 1):83.
32. Tran M., Fadeyi E., Scheinberg P., Klein H. Apparent hemolysis following intravenous antithymocyte globulin treatment in a patient with marrow failure and a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone. *Transfusion* 2006;46(7):1244–7.
33. Van Kamp H., van Imhoff G., de Wolf J. et al. The effect of cyclosporine on haematological parameters in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1995;89:79–82.
34. Лисуков И.А., Крючкова И.В., Кулагин А.Д., Гилевич А.В. Клинический случай пароксизмальной ночной гемоглобинурии с ответом на терапию циклоспорином А. *Гематол и трансфузиол* 1998;43(5):46.
35. Масчан А.А., Богачева Н.Ю., Байдун Л.В. и др. Синдром пароксизмальной ночной гемоглобинурии у детей с приобретенной апластической анемией. *Гематол и трансфузиол* 1996;41(3):20–5.

Спектр возбудителей глубоких микозов человека

А.Б. Кулько

ГКУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Александр Борисович Кулько kulko-fungi@yandex.ru

В статье изложены характерные особенности двух различных по этиологии групп глубоких микозов человека — особо опасных эндемичных глубоких микозов (гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз, паракокцидиоидомикоз, пенициллез, обусловленный *Penicillium marneffeii*) и оппортунистических глубоких микозов (кандидоз, криптококкоз, аспергиллез, мукоороз). Представлены сведения о возбудителях данных грибковых инфекций и применяющихся в лечении системных противогрибковых препаратах. Проанализированы результаты собственных культуральных исследований, полученных при диагностике пневмомикозов у больных туберкулезом.

Ключевые слова: глубокие микозы, возбудители оппортунистических микозов, возбудители эндемичных микозов, системные противогрибковые препараты

Pathogens spectrum of deep human mycosis

A.B. Kulko

Moscow Government Health Department Scientific and Clinical Antituberculosis Center, Moscow

The article describes characteristics of two different etiology groups of deep human mycosis — extremely dangerous endemic deep mycoses (histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis, penicilliosis due to *Penicillium marneffeii*) and opportunistic deep mycosis (candidiasis, cryptococcosis, aspergillosis, mucormycosis). Information on fungal pathogens and antifungal agents is presented. The own results of cultural studies obtained during pneumomycosis diagnosis in patients with tuberculosis are shown.

Key words: deep mycosis, opportunistic mycosis pathogens, endemic mycosis pathogens, systemic antifungal drugs

Введение

Глубокие микозы — группа инфекционных заболеваний, вызываемых рядом болезнетворных грибов, при которых происходит поражение внутренних (висцеральных) органов и глубоко лежащих тканей. В случаях, когда инфекционный процесс локализован в органе или нескольких висцеральных органах отдельной системы (например, дыхательная система, пищеварительный тракт, система органов мочевого выделения), в качестве синонима термина «глубокий микоз» допустимо использование термина «системный микоз» [1].

При развитии глубокого микоза любой этиологии и клинической формы возможна гематогенная диссеминация инфекции в результате проникновения возбудителя в кровь и возникновение наиболее тяжелых, диссеминированных форм глубокого микоза, в том числе с поражением головного мозга. Другой механизм заражения и развития диссеминированного микоза — ятрогенный: попадание возбудителя (чаще *Candida spp.*) непосредственно в кровяное русло при загрязнении систем для внутривенных вливаний и игл, медицинского инструментария, перевязочного материала [1, 2].

Высокая летальность, особенно без своевременно начатого лечения противогрибковыми препаратами, характерна также для большинства инвазивных форм глубоких микозов [2, 3].

К общим для всех глубоких грибковых инфекций особенностям относят: недостаточную специфичность

клинических, рентгенографических и компьютерно-томографических признаков; быстрое прогрессирование; тяжесть клинических проявлений; неблагоприятный исход на фоне нейтропении; а также, как правило, обязательную специфическую терапию системными противогрибковыми препаратами, что может быть сопряжено с риском развития побочных и токсических эффектов (амфотерицин В, включая липидные формы, флуцитозин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) [2, 4]. Нередко решающее значение в диагностике глубокого микоза имеют результаты специального микологического и иммунологического исследований: культуральное и микроскопическое исследования различного диагностического материала, выявление антигена и серологические тесты на обнаружение антител к возбудителю [2, 4, 5].

Глубокие микозы по их этиологии разделяют на 2 группы: эндемичные глубокие (контагиозные) микозы и оппортунистические глубокие микозы.

Группа эндемичных инфекционных заболеваний, вызываемых патогенными диморфными грибами

Эндемичные глубокие микозы — группа глубоких (системных) легочных инфекций (гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз, паракокцидиоидомикоз, пенициллез, обусловленный *Penicillium marneffeii*), вызванных первично-патогенными диморфными грибами,

которые обитают в плесневой форме в почвах эндемических районов Северной и Южной Америки, Африки, Юго-Восточной Азии, Северо-Восточной Индии, южных провинциях Китая (Гуангси и Гуангдонг), Тайване, Гонконге и не встречаются на территории России [2–4]. Вдыхание контагиозных спор или фрагментов мицелия этих диморфных грибов вызывает локализованную или распространенную легочную инфекцию, вследствие перехода в организме человека плесневых зачатков в дрожжевую инвазивную форму (внутриклеточные патогены, выживающие при незавершенном фагоцитозе) [2]. Острая пневмония, обычно на фоне иммунодефицита, может приводить к опасным для жизни прогрессирующей пневмонии и внелегочным прогрессирующим диссеминированным формам глубокого микоза. Количество известных видов возбудителей контагиозных микозов невелико: *Histoplasma capsulatum* (вызывает гистоплазмоз), *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii* (кокцидиоидомикоз), *Blastomyces dermatitidis* (бластомикоз), *Paracoccidioides brasiliensis* (паракокцидиоидомикоз), *Penicillium marneffei* (пенициллиоз) [3, 6, 7]. Следует отметить, что все эти особо опасные диморфные возбудители контагиозных грибковых инфекций способны вызывать развитие глубокого микоза у людей с нормальным иммунным статусом — у большинства пациентов инфекция проявляется как респираторное заболевание [2, 3].

Возбудители эндемичных микозов — анаморфные (бесполое) плесневые диморфные грибы аскомицетового аффинитета, со сложными жизненными циклами, включающими смену плесневой формы на дрожжевую (в тканях инфицированного человека и *in vitro* при 37 °С). У *Histoplasma capsulatum* и *Blastomyces dermatitidis* в цикле развития была обнаружена и описана половая стадия (телеоморфа), относящаяся к аскомицетам с плодовым телом (аскокарпом) в виде гимнотеция (соответственно *Ajellomyces capsulatus* и *Ajellomyces dermatitidis*). Любопытно, что обе эти телеоморфы принадлежат к одному и тому же роду *Ajellomyces* семейства *Onygenaceae* [6, 8].

Распространение эндемичных микозов ограничено географическими рамками областей обитания во внешней среде их возбудителей. В России все эти микозы — завозные инфекции, до настоящего времени встречаются крайне редко и только у иностранцев и лиц, ранее выезжавших в эндемические районы Северной, Центральной, Южной Америки, Африки или Юго-Восточной Азии [2]. Данные особо опасные инфекции не передаются от человека к человеку, однако в связи с возросшей миграцией населения все чаще регистрируются за пределами областей обитания их возбудителей [3].

Таким образом, необходимым условием для развития гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, бластомикоза, паракокцидиоидомикоза и пенициллиоза, вызванного *Penicillium marneffei*, является посещение пациентом эндемического района, что необходимо

учитывать при их дифференциальной диагностике на территории России [9].

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам Госкомсанэпиднадзора РФ от 2008 г. [10], распределяющим все болезнетворные микроорганизмы по группам патогенности/опасности (от I самой опасной до IV наименее опасной), возбудители гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, бластомикоза и паракокцидиоидомикоза отнесены ко II группе патогенности (грибы — облигатные патогены, возбудители особо опасных глубоких микозов человека). С учетом данных о том, что *Penicillium marneffei* вызывает системное поражение и диссеминированный микоз, как правило, у ВИЧ-инфицированных пациентов, этот диморфный гриб включен в III группу патогенности (грибы, регулярно вызывающие оппортунистические глубокие микозы у лиц с нарушениями функций иммунной системы) [10, 11].

Вопросы специфической терапии особо опасных эндемичных микозов подробно освещены в переводе «Атласа грибковых заболеваний» под ред. К.А. Кауфман и Д.Л. Манделла (2010 г.) — коллективной монографии микологов Северной, Южной Америки и Азии [3]. Согласно данным рекомендациям, в лечении легочных (тяжелых и хронических) и диссеминированных форм гистоплазмоза эффективно применение липосомального амфотерицина В и итраконазола; в лечении легочных (тяжелых) и диссеминированных форм кокцидиоидомикоза — оральных азольных противогрибковых препаратов (как правило, применяют триазолы — флуконазол и итраконазол, а также производное имидазола кетоконазол) и амфотерицина В; пенициллиоза, вызванного *Penicillium marneffei*: амфотерицина В и итраконазола; бластомикоза: предпочтительное лечение — амфотерицин В (при формах, угрожающих жизни) и итраконазол (при формах, не угрожающих жизни), альтернативное лечение — кетоконазол или флуконазол; паракокцидиоидомикоза: предпочтительное лечение — итраконазол (препарат выбора), при тяжелых и диссеминированных формах — амфотерицин В и комбинированный антимикробный препарат ко-тримоксазол, альтернативное лечение — вориконазол (эффективен в терапии пациентов с поражениями нервной системы) [3].

Группа оппортунистических инфекционных заболеваний, вызываемых широко распространенными условно-патогенными грибами

Оппортунистические глубокие микозы — группа инфекций, вызванных условно-патогенными (оппортунистическими) грибами, как правило, на фоне иммунодефицита. Распространенные повсеместно оппортунистические грибы обитают во внешней среде, разлагая отмерший органический субстрат или паразитируя на растениях. Грибы-оппортунисты способны также сохраняться в тканях в организме человека и при определенных условиях проявлять патоген-

ные свойства, вызывая различные по локализации и клиническим формам микозы [8, 12].

Развитию инфекционного процесса, обусловленного условно-патогенным грибом, обычно предшествует первичная болезнь или снижение иммунного статуса. В целом вторичные оппортунистические микозы развиваются в исходно ослабленном организме человека, являясь частыми осложнениями ряда тяжелых хронических заболеваний: СПИДа, злокачественных новообразований, заболеваний системы крови, туберкулеза. Предрасположенность к развитию патологического процесса определяется не вирулентностью того или иного вида гриба-оппортуниста, а индивидуальной восприимчивостью организма человека [3]. Наиболее подвержены оппортунистическим микозам пациенты с нарушениями функций иммунной системы, у которых значительно более вероятно развитие жизнеугрожающих инвазивных и диссеминированных форм грибковой инфекции [2, 3, 6]. К факторам риска, предрасполагающим к развитию вторичного оппортунистического глубокого микоза, относятся: вызывающая иммунодефицит ВИЧ-инфекция и СПИД; ятрогенные иммунодефициты, в первую очередь нейтропения (снижение числа и функций нейтрофилов) при химиотерапии цитостатиками; кортикостероидная терапия; длительное применение антибиотиков широкого спектра действия; проведение инвазивных диагностических и лечебных процедур; тяжелые истощающие хронические болезни, в частности, туберкулез, сахарный диабет и злокачественные новообразования [1–3, 13]. К дополнительному фактору риска развития внутрибольничного глубокого микоза следует отнести наличие у пациента колонизации слизистых оболочек одним или несколькими видами оппортунистических грибов [5], в частности избыточной колонизации (гиперколонизации) слизистых оболочек *Candida spp.* [1].

Условно-патогенные грибы в медицинской микологии традиционно по форме роста *in vitro* разделяют на дрожжевые (одноклеточные, почкующиеся формы) и плесневые (мицелиальные, образующие клеточный или неклеточный мицелий) виды.

Отметим также, что диморфизмом, т. е. способностью развиваться как в дрожжевой, так и в мицелиальной форме, обладают не только описанные выше возбудители эндемичных микозов, но и некоторые широко распространенные в клинической практике грибы-оппортунисты. В данную группу входят: *Candida albicans* — главный возбудитель всех форм кандидоза; *Geotrichum candidum* — основной возбудитель бронхолегочного геотрихоза; *Aureobasidium pullulans* — темноокрашенный (демациевый) гриб, содержащий меланин в клеточных стенках, возбудитель феогифомикоза, в том числе легочных форм. Вопрос о сравнительной степени патогенности (вирулентности) дрожжевой и мицелиальной стадии данных видов клинически значимых грибов вызывает дискуссии

и до сих пор изучен недостаточно. В результате многолетних исследований, проводимых в микологической лаборатории МНПЦБТ, нами было показано, что при развитии бронхолегочного кандидоза гриб *Candida albicans* способен развиваться в организме больного в трех различных вегетирующих формах: в виде почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и истинного (многоклеточного) мицелия [14].

По уровню патогенности среди возбудителей инфекций большинство грибов-оппортунистов отнесены к наименее опасной IV группе патогенности (грибы, недостаточно приспособленные к обитанию в организме человека, крайне редко вызывающие оппортунистические глубокие микозы и поражающие лиц с иммунодефицитом). В III группу патогенности включены основные возбудители аспергиллеза (*Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*), кандидоза (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) и криптококкоза (*Cryptococcus neoformans*), т. е. виды, регулярно вызывающие оппортунистические глубокие микозы у предрасположенных лиц. В I группе патогенности (возбудители особо опасных инфекций) и II группе патогенности (облигатно патогенные микроорганизмы, где грибы представлены только возбудителями эндемичных глубоких микозов) условно-патогенных видов грибов нет [2, 10, 11].

По принадлежности к таксонам царства *Fungi* согласно современным представлениям о таксономии [15] все условно-патогенные виды, в том числе анаморфные, должны быть классифицированы в одном из трех отделов совершенных грибов: зигомицетов (*Zygomycota*), аскомицетов (*Ascomycota*) или базидиомицетов (*Basidiomycota*). У анаморфных видов дрожжевых и плесневых грибов с необнаруженной половой стадией в цикле развития и, вероятно, утраченной в ходе эволюции, определяется аффинитет, т. е. признаки, доказывающие их родственную связь с одним из отделов совершенных грибов (табл. 1, 2).

Список возбудителей глубоких оппортунистических микозов человека постоянно пополняется после регистрации новых случаев грибковых инфекций, обнаруживаемых у иммунокомпрометированных пациентов. В табл. 3 и 4 представлены данные по составу грибов-оппортунистов, выделенных в микологической лаборатории МНПЦБТ при диагностике вторичных пневмомикозов у больных туберкулезом органов дыхания (2001–2012 гг.).

Диагностический материал — мокрота; содержимое бронхов, полученное при бронхоскопии; содержимое полостных образований легких и плевральных полостей; образцы легочной ткани. Всего от больных туберкулезом органов дыхания было выделено 66 видов дрожжевых и плесневых грибов из 20 родов — в основном строго бесполое виды, а также анаморфы с описанной половой стадией и совершенные виды зигомицетов и аскомицетов. Значительная часть данных видов грибов была способна заселять легочные

Таблица 1. Классификация болезнетворных дрожжевых грибов, вероятных возбудителей глубоких микозов

| Отдел | Роды |
|---------------|---|
| Zygomycota | — |
| Ascomycota | <i>Candida</i> *, <i>Geotrichum</i> *, <i>Saccharomyces</i> , <i>Pichia</i> и др. |
| Basidiomycota | <i>Cryptococcus</i> *, <i>Rhodotorula</i> *, <i>Trichosporon</i> * и др. |

Примечание (здесь и в табл. 2–4). * — аноморфные роды.

и плевральные полости, сформировавшиеся ранее у больных туберкулезом. Так, в содержимом деструктивных полостных образований (каверны, туберкулемы, кисты, аспергиллемы) были обнаружены не только возбудители аспергиллеза (выделено 6 видов), но и грибы родов *Candida* (4 вида), *Penicillium* (2 вида), а также *Alternaria alternata*, *Aureobasidium pullulans*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium oxysporum*, *Geotrichum candidum*, *Paecilomyces variotii*, *Rhizopus oryzae* [16].

В целом, полученные нами данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями по увеличению состава вероятных возбудителей оппортунистических микозов, часть из которых первично устойчивы к широко применяющимся в лечении противогрибковым препаратам [2, 6]. В последние годы разработаны и разрабатываются новые препараты групп азолов и эхинокандинов с различными спектрами действия [2, 3, 17]. Таким образом, врачи-клиницисты клиник онкогематологии, трансплантологии, неонатологии, фтизиатрии, пульмонологии должны быть готовы к решению все более усложняющейся задачи подбора препаратов для лечения внутрибольничных микозов — кандидоза, криптококкоза, аспергиллеза, более редкого мукоороза [18].

Способность грибов рода *Candida*, в первую очередь *Candida albicans*, заселять слизистые оболочки большинства здоровых людей позволяет кандидозу оставаться самым распространенным из глубоких микозов [1]. Наряду с *C. albicans*, к группе наиболее распространенных возбудителей кандидоза относят *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*. В последние годы с возрастающей частотой выявляются *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae* и некоторые другие виды [3]. Характеристики препаратов, доступных для лечения глубоких форм кандидоза представлены в табл. 5.

Распространенный повсеместно и не являющийся строго оппортунистическим микозом криптококкоз обусловлен одним единственным возбудителем — дрожжевым грибом *Cryptococcus neoformans* [2–4]. Образование *Cryptococcus neoformans in vitro* и *in vivo* мукополисахаридной капсулы значительным образом отличает данный гриб от других болезнетворных дрожжевых грибов. В лечении криптококкоза не при-

Таблица 2. Классификация болезнетворных плесневых грибов, вероятных возбудителей глубоких микозов

| Отдел | Роды |
|---------------|---|
| Zygomycota | <i>Absidia</i> , <i>Apophysomyces</i> , <i>Cokeromyces</i> , <i>Cunninghamella</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizomucor</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Saksenaea</i> , <i>Syncephalastrum</i> (возбудители мукоороза, порядок <i>Mucorales</i>); <i>Basidiobolus</i> , <i>Conidiobolus</i> (возбудители энтомофтороза, порядок <i>Entomophthorales</i>) |
| Ascomycota | <i>Acremonium</i> *, <i>Alternaria</i> *, <i>Arthrographis</i> *, <i>Beauveria</i> *, <i>Chrysosporium</i> *, <i>Aspergillus</i> *, <i>Aureobasidium</i> *, <i>Bipolaris</i> *, <i>Chaetomium</i> , <i>Cladophialophora</i> *, <i>Cladosporium</i> *, <i>Curvularia</i> *, <i>Engyodontium</i> *, <i>Exophiala</i> *, <i>Exserohilum</i> *, <i>Fusarium</i> *, <i>Myceliophthora</i> *, <i>Ochroconis</i> *, <i>Paecilomyces</i> *, <i>Phaeoacremonium</i> *, <i>Phialemonium</i> *, <i>Penicillium</i> *, <i>Scedosporium</i> *, <i>Scopulariopsis</i> *, <i>Trichoderma</i> *, <i>Ulocladium</i> *, <i>Verticillium</i> * и др. |
| Basidiomycota | <i>Schizophyllum</i> |

Таблица 3. Состав условно-патогенных дрожжевых грибов, выделенных при диагностике пневмомикозов у больных туберкулезом

| Отдел | Роды (число видов) |
|---------------|---|
| Ascomycota | <i>Candida</i> * (14 видов), <i>Geotrichum</i> * (2 вида), <i>Saccharomyces</i> (1 вид) |
| Basidiomycota | <i>Cryptococcus</i> * (2 вида), <i>Rhodotorula</i> * (2 вида) |

Таблица 4. Состав условно-патогенных плесневых грибов, выделенных при диагностике пневмомикозов у больных туберкулезом

| Отдел | Роды (число видов) |
|------------|---|
| Zygomycota | <i>Mucor</i> (2 вида), <i>Rhizopus</i> (1 вид) |
| Ascomycota | <i>Acremonium</i> * (2 вида), <i>Alternaria</i> * (1 вид), <i>Aspergillus</i> * (14 видов), <i>Aureobasidium</i> * (1 вид), <i>Chaetomium</i> (1 вид), <i>Cladosporium</i> * (3 вида), <i>Curvularia</i> * (1 вид), <i>Fusarium</i> * (4 вида), <i>Paecilomyces</i> * (1 вид), <i>Penicillium</i> * (10 видов), <i>Scopulariopsis</i> * (1 вид), <i>Trichoderma</i> * (2 вида), <i>Ulocladium</i> * (1 вид) |

меняют эхинокандины, что связано с наличием у возбудителя капсулы и низким содержанием 1,3-β-D-глюкана в клеточной стенке, используя системные противогрибковые препараты других групп (табл. 6)

Из около 40 болезнетворных грибов рода *Aspergillus* наиболее часто в качестве возбудителей аспергиллеза выявляются 4: главный возбудитель *A. fumigatus*, а также *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus* [6, 7, 19]. Наилучшим выбором медикаментозной терапии инфекций, вызванных *A. terreus*, обладающих устойчивостью к амфотерицину В, является триазол вориконазол. Помимо широко распространенных в терапии инвазивного аспергиллеза амфотерицина В, итраконазола и вори-

Таблица 5. Характеристики противогрибковых препаратов, применяемых при лечении глубокого кандидоза

| Системные препараты | Химическая группа | Механизм действия | Активность |
|----------------------------|------------------------------------|---|------------|
| Амфотерицин В | Полиеновые макролиды | Фунгицидное действие. Взаимодействуя с эргостерином, разрушает клеточную мембрану | + |
| Флуцитозин | Производные пиримидина | Фунгицидное действие. Нарушает синтез нуклеиновых кислот | + |
| Кетоконазол (профилактика) | Азолы (имидазолы) | Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | + |
| Флуконазол | Азолы (триазолы первого поколения) | Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | +* |
| Итраконазол | Азолы (триазолы первого поколения) | Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | + |
| Вориконазол | Азолы (триазолы второго поколения) | Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | + |
| Каспофунгин | Эхинокандины | Фунгицидное действие. Блокада синтеза 1,3-β-D-глюкана, компонента клеточной стенки | + |
| Микафунгин | Эхинокандины | Фунгицидное действие. Блокада синтеза 1,3-β-D-глюкана, компонента клеточной стенки | + |

Примечание. * — *C. krusei* характеризуется как вид природно-резистентный к флуконазолу, *C. glabrata* — как вид с пониженной чувствительностью к флуконазолу.

коназола современные схемы лечения и профилактики включают производное итраконазола — позаконазол и эхинокандина — микафунгин (табл. 7).

Мукороз — нечастая, типично оппортунистическая плесневая грибковая инфекция, вызываемая рядом представителей зигомизетов порядка *Mucorales* из родов *Absidia*, *Apophysomyces*, *Cokeromyces*, *Cunninghamella*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*, *Saksenaia*, *Syncephalastrum*. Наиболее часто регистрируются случаи мукороза, вызванного *Rhizopus oryzae*. Большинство

других случаев инфекции обусловлено также представителями семейства *Mucoraceae* порядка *Mucorales*: *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*, *Absidia corimbifera*, *Mucor* spp., *Rhizomucor pusillus* [2, 3]. Механизм заражения — респираторный, характерный для всех оппортунистических плесневых микозов, или травматическая имплантация возбудителя, обычно приводящая к мукорозу кожи. Большинство клинических форм мукороза отличаются агрессивным течением и сопровождаются высокой смертностью даже при

Таблица 6. Характеристики противогрибковых препаратов, применяемых при лечении криптококкоза

| Системные препараты | Химическая группа | Механизм действия | Активность |
|---------------------|------------------------------------|---|------------|
| Амфотерицин В | Полиеновые макролиды | Фунгицидное действие. Взаимодействуя с эргостерином, разрушает клеточную мембрану | + |
| Флуцитозин | Производные пиримидина | Фунгицидное действие. Нарушает синтез нуклеиновых кислот | + |
| Кетоконазол | Азолы (имидазолы) | Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | + |
| Флуконазол | Азолы (триазолы первого поколения) | Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | + |
| Итраконазол | Азолы (триазолы первого поколения) | Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | + |
| Вориконазол | Азолы (триазолы второго поколения) | Фунгистатическое действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | + |

Таблица 7. Характеристики противогрибковых препаратов, применяемых при лечении аспергиллеза

| Системные препараты | Химическая группа | Механизм действия | Активность |
|---------------------|---------------------------------------|--|------------|
| Амфотерицин В | Полиеновые макролиды | Фунгицидное действие. Взаимодействуя с эргостерином, разрушает клеточную мембрану | +* |
| Флуцитозин | Производные пиримидина | Фунгистатическое действие. Нарушает синтез нуклеиновых кислот | + |
| Итраконазол | Азолы (триазолы первого поколения) | Фунгистатическое и фунгицидное действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | + |
| Вориконазол | Азолы (триазолы второго поколения) | Фунгицидное действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | + |
| Позаконазол | Азолы (триазолы второго поколения) | Фунгистатическое и фунгицидное действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | + |
| Каспофунгин | Эхинокандины | Фунгистатическое действие | + |
| Микафунгин | Эхинокандины | Фунгистатическое действие. Угнетает рост мицелия | + |

Примечание. * — *A. terreus* характеризуется как вид природно-резистентный к амфотерицину В, *A. flavus* — как вид с переменной исходной чувствительностью к амфотерицину В.

ранней диагностике и своевременно начатом лечении [2, 3]. Список противогрибковых препаратов эффективных при лечении мукороза ограничен амфотерицином В, включая липидные формы, и новым системным триазольным антимикотиком второго поколения — позаконазолом (табл. 8), активным *in vitro* и *in vivo* в отношении всех зигомицетов, в том числе и в случаях неэффективности лечения амфотерицином В [3, 17].

Учитывая присутствие существенных предрасполагающих факторов, главным образом вероятной нейтропении, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями следует ожидать развития различных оппортунистических глубоких микозов, вызванных как дрожжевыми, так и плесневыми грибами-оппортунистами. Причем для группы больных с тяжелой формой нейтропении потенциально опасен любой, даже самый редкий возбудитель, безвредный для большинства людей, например, дрожжи *Rhodotorula* или фитопатогенные плесневые грибы из рода *Fusarium*. Заболевания, вызываемые первично-патогенными диморфными грибами в настоящее время ограничены

географическими рамками, однако нельзя забывать о риске развития тяжелых форм эндемичных микозов у пациентов со злокачественными заболеваниями крови. Необходимым условием своевременной верификации глубокого микоза является взаимодействие врачей-клиницистов с микробиологами и микологами медицинской лаборатории.

В заключение перечислим задачи, стоящие перед лабораторной микологической службой при диагностике глубоких микозов на современном этапе. Это обнаружение в диагностическом материале вероятного возбудителя микоза с последующим выделением его в чистой культуре (если это возможно); достоверная идентификация возбудителя до уровня вида; определение чувствительности штаммов грибов к противогрибковым препаратам по методикам, позволяющим корректировать данные по чувствительности *in vitro* с терапевтическим результатом; интерпретация результатов лабораторного исследования в таких категориях как «признак колонизации», «признак вероятного микоза», «диагностически значимый признак микоза» [20].

Таблица 8. Характеристики противогрибковых препаратов, применяемых при лечении мукороза

| Системные препараты | Химическая группа | Механизм действия | Активность |
|---------------------|---------------------------------------|--|------------|
| Амфотерицин В | Полиеновые макролиды | Фунгицидное действие. Взаимодействуя с эргостерином, разрушает клеточную мембрану | + |
| Позаконазол | Азолы (триазолы второго поколения) | Фунгистатическое и фунгицидное действие. Ингибитор синтеза эргостерина, компонента клеточной мембраны | + |

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. М.: Изд-во Триада-Х, 2001. 472 с.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей (2-е изд.). М.: Издательство Бином, 2008. 480 с.
3. Атлас грибковых заболеваний. Под ред. К.А. Кауфман, Д.Л. Манделла (Kauffmann C.A., Mandell G.L.). Пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 240 с.
4. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб.: СПб МАПО, 2004. 186 с.
5. Кулько А.Б., Древал П.А., Воробьев А.А. и др. Лабораторная диагностика бронхолегочного аспергиллеза у больных туберкулезом с полостными образованиями в легких. Пробл мед микологии 2008;10(4):25–8.
6. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. (Sutton D., Fothergill A., Rinaldi M.) Определитель патогенных и условно патогенных грибов. Пер. с англ. М.: Издательство Мир, 2001. 468 с.
7. Hoog de G.S., Guarro J., Gene J. et al. Atlas of clinical fungi (2nd edition). CBS: Reus, 2000. 1126 p.
8. Елинов Н.П. Краткий микологический словарь (для врачей и биологов). СПб., 2004. 176 с.
9. Шемяков М.А., Митрофанов В.С. Редкие микотические поражения системы пищеварения. Фарматека 2004; 13(90):69–74.
10. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 1.3.2322-08. Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней. М.: Госкомсанэпиднадзор РФ, 2008. 57 с.
11. Озерская С.М., Иванушкина Н.Е., Кочкина Г.А. Микроскопические грибы в связи с проблемами биологической безопасности (обзор). Пробл мед микологии 2011;13(3):3–12.
12. Марфенина О.Е. Антропогенная экология почвенных грибов. М.: Медицина для всех, 2005. 196 с.
13. Рунке М. Грибковые инфекции у иммунокомпрометированных пациентов (эпидемиология, диагностика, терапия, профилактика). Пробл мед микологии 2000;2(1):4–16.
14. Кулько А.Б., Дорожкова И.Р., Исаева Е.Л. и др. Методические подходы к проведению микологических исследований во фтизиатрической практике. Туберкулез и болезни легких 2011;6:56–9.
15. Dictionary of the Fungi 10th ed. Co-published by: Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation Edited by P.M. Kirk, P.F. Cannon and J.A. Stalpers, D.W. Minter. Wallingford, UK: CAB International, 2008. 771 p.
16. Kulko A., Dreval P. Yeasts and mycelial fungi in lung cavities of tuberculosis patients. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Vienna, Austria. 10–13 April 2010. Abstracts on CD-ROM. Clinical Microbiology and Infection, 2010; v. 16 (2).
17. Клишко Н.Н. Позаконазол — новый азольный антимикотик широкого спектра для профилактики и лечения инвазивных микозов. Фарматека 2008;5:11–9.
18. Клишко Н.Н., Колбин А.С. Перспективы использования новых системных противогрибковых препаратов в педиатрии (обзор литературы). Пробл мед микологии 2005;7(3):3–11.
19. Кулько А.Б. Атлас условно-патогенных грибов рода *Aspergillus* — возбудителей бронхолегочных инфекций. М.: МНПЦБТ, 2012. 160 с.
20. Ascioглу S., Rex J.H., de Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002;34:7–14.

Вместе к новым достижениям в лечении лимфопролиферативных заболеваний

Информационные материалы о проведении клинического ЛимФорума.
Иркутск, 23–24 августа 2012 г.

Злокачественные лимфомы представляют собой крайне гетерогенную группу заболеваний, существенно различающихся друг от друга методами диагностики, терапевтическими подходами, эффективностью существующих методов лечения и прогнозом. Лечение лимфом остается на сегодняшний день одним из труднейших разделов как онкологии, так и гематологии, требующим глубоких знаний и высокой квалификации всех участвующих в нем специалистов, поскольку в значительной части случаев адекватная диагностика и верный выбор терапевтической тактики позволяют существенно продлить жизнь больных. Именно поэтому особое значение приобретает возможность профессионального диалога, обмена опытом и мнениями врачей различных специальностей, занимающихся диагностикой и лечением злокачественных лимфом в различных регионах страны.

С этой целью в 2010 г. Российским обществом онкогематологов и Российской медицинской академией последипломного образования при участии некоммерческого партнерства «Равное право на жизнь» были впервые организованы форумы экспертов по вопросам диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний, которые давали клиницистам и патоморфологам возможность интерактивного диалога на примере реальных случаев из их практики. За 2010–2012 гг. было проведено 6 тематических форумов, в которых приняло участие более 300 специалистов из более чем 30 городов России. За это время ЛимФорум стал живой площадкой для авторитетного обсуждения наиболее насущных и сложных проблем мировой и отечественной онкогематологии.

Очередной, 7-й ЛимФорум, посвященный вопросам лечения лимфом, состоялся 23–24 августа 2012 г. в г. Иркутске при участии 54 ведущих патоморфологов, онкологов и гематологов Северо-Западного, Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов России.

Для участия в ЛимФоруме врачи разных регионов России предварительно представляли интересные, сложные и спорные клинические случаи, из которых Экспертным советом было отобрано 15 наиболее показательных случаев из Москвы, Санкт-Петербурга, Иркутска, Новосибирска, Читы, Улан-Удэ, Екатеринбург, Хабаровска, Кемерово, Благовещенска и Тюмени. Выбранные доклады затронули широкий спектр вопросов ведения больных различными лимфопролиферативными заболеваниями. Прозвучали сообщения, касавшиеся диагностики и лечения редких вари-

антов и локализаций лимфом, хронического лимфолейкоза, лимфом с нетипичной клинической картиной и течением, лимфаденопатий при аутоиммунных заболеваниях, проблем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при различных вариантах лимфом, ВИЧ-ассоциированных лимфом, лечения множественной миеломы, новых терапевтических возможностей, таких как монотерапия таргетными препаратами, а также лечения и профилактики осложнений лечения. Гистологические препараты всех представленных клинических случаев были пересмотрены в референсных лабораториях, по каждому наблюдению было представлено заключение эксперта-патоморфолога. Также каждый из представленных случаев был предварительно проанализирован одним из экспертов-клиницистов, которые представили развернутые сообщения о данном клиническом случае и о проблеме в целом.

В своем вступительном слове председатель ЛимФорума проф. И.В. Поддубная осветила наиболее насущные проблемы онкогематологии в России. Она подчеркнула, что недостаточное взаимопонимание и сотрудничество клинициста и патоморфолога нередко могут приводить к диагностическим ошибкам и тем самым укорачивать жизнь больных. Другой проблемой, на которой заострила внимание проф. Поддубная, является недостаточное количество эпидемиологических данных в России, причиной чего служит отсутствие полноценного онкологического регистра. Среди проблем, связанных с лечением больных, она выделила лавинообразный рост количества научной информации в онкологии, медленное внедрение новых терапевтических подходов в регионах России (таких как монотерапия таргетными препаратами, применение режимов с несколькими таргетными препаратами и т. д.), проблему биоаналогов (в том числе отсутствие строгих требований к регистрации биоаналогов в России), недостаточные возможности проведения высокодозной терапии и трансплантации. Проф. Поддубная отметила, что столь сложные проблемы могут быть решены только путем объединения усилий всех специалистов, участвующих в лечении лимфопролиферативных заболеваний, и Российское общество онкогематологов вносит свой вклад в объединение усилий, знаний и опыта различных специалистов со всей страны. Она перечислила и предстоящие проекты Общества, в том числе IX Российскую конференцию с международным участием «Злокачественные лимфомы», которая состоится в Москве

18–19 октября 2012 г.; патоморфологический ЛимФорум, который будет проходить в Москве 21–22 декабря 2012 г., а также новое начинание, планирующееся к проведению на конец 2012 г., — интерактивные клинические дискуссии, как часть последиplomного медицинского образования, которые будут проходить в сотрудничестве с Российской медицинской академией последиplomного образования.

Также в рамках ЛимФорума состоялось обсуждение статуса внедрения Единой информационной системы «Лимфопротиферативные заболевания», которая была разработана Российским обществом онкогематологов при содействии НП «Равное право на жизнь» для регистрации, краткосрочного и долгосрочного ведения больных лимфомами, а также анализа данных об этой группе заболеваний в различных регионах России.

Данный ресурс начал свою работу в 2011 г., на сегодняшний день в его базу данных введено почти 1500 пациентов из 15 специализированных клиник и гематологических отделений России, и их число постоянно увеличивается. О своем опыте рассказали специалисты, уже начавшие эту работу. Состоялось обсуждение вопросов, с которыми столкнулись врачи при внедрении данного ресурса в клиниках, а также возможных вариантов решения возникших проблем и воплощения в жизнь предложенных идей. Было подчеркнуто, что уже на ранних этапах использования информационной системы стало возможным решить целый ряд

проблем ведения больных и оптимизировать работу врачей.

ЛимФорум проходил в формате интерактивной дискуссии. Каждый из представленных случаев сопровождался живым и активным обсуждением всеми участниками. Врачи обменивались опытом и мнениями, рассказывали о сходных случаях в своей практике, выработывали консолидированное мнение по вопросам, которые ставились в сообщениях о клинических случаях, в том числе и о дальнейшей тактике ведения больных. Высокое практическое значение этой дискуссии было подчеркнуто и главным онкологом Сибирского федерального округа В.В. Дворниченко, и главным гематологом-трансфузиологом Иркутской области Т.С. Капорской, активно обсуждался вопрос о внедрении приобретенных в рамках дискуссии знаний и навыков в практическую работу и о значении интерактивных методов обучения.

По итогам ЛимФорума все врачи еще раз высказали убежденность в важности подобного формата общения для усиления профессиональных коммуникаций, расширения и углубления знаний и опыта, и для повышения возможностей и качества диагностики и ведения больных лимфомами, что в итоге приведет к улучшению результатов их лечения.

Материал подготовлен проф. В.В. Птушкиным совместно с Российским обществом онкогематологов

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 подрисуночными 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 подрисуночной 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 необщепринятых 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.

ВАЛЬЦИТ 200 ДНЕЙ

РАСКРОЙ ВЕСЬ ПОТЕНЦИАЛ¹



2011-0324_08.2011

Сокращает риск² смертности от ЦМВ на 74%
общей смертности на 37%

Регистрационный номер: П N015446/01 Торговое название препарата: Вальцит[®] Международное непатентованное название: Валганцикловир Показания: лечение ЦМВ ретинита у больных СПИДом. Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации органов у пациентов из группы риска. Противопоказания: повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата. Дети до 12 лет. С осторожностью: пожилой возраст (безопасность и эффективность препарата не установлены). Стандартный режим дозирования: больным, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию препаратом Вальцит[®] в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию по 200-е сутки посттрансплантационного периода. Нежелательные явления: наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата у пациентов после трансплантации солидных органов были: лейкопения, диарея, тошнота, нейтропения. Перед назначением следует ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вальцит[®] 2. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2)

Вальцит[®] 
валганцикловир

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



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 СНОР. *Хронический лимфолейкоз* в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию. Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз 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 Мабтеры 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

