

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

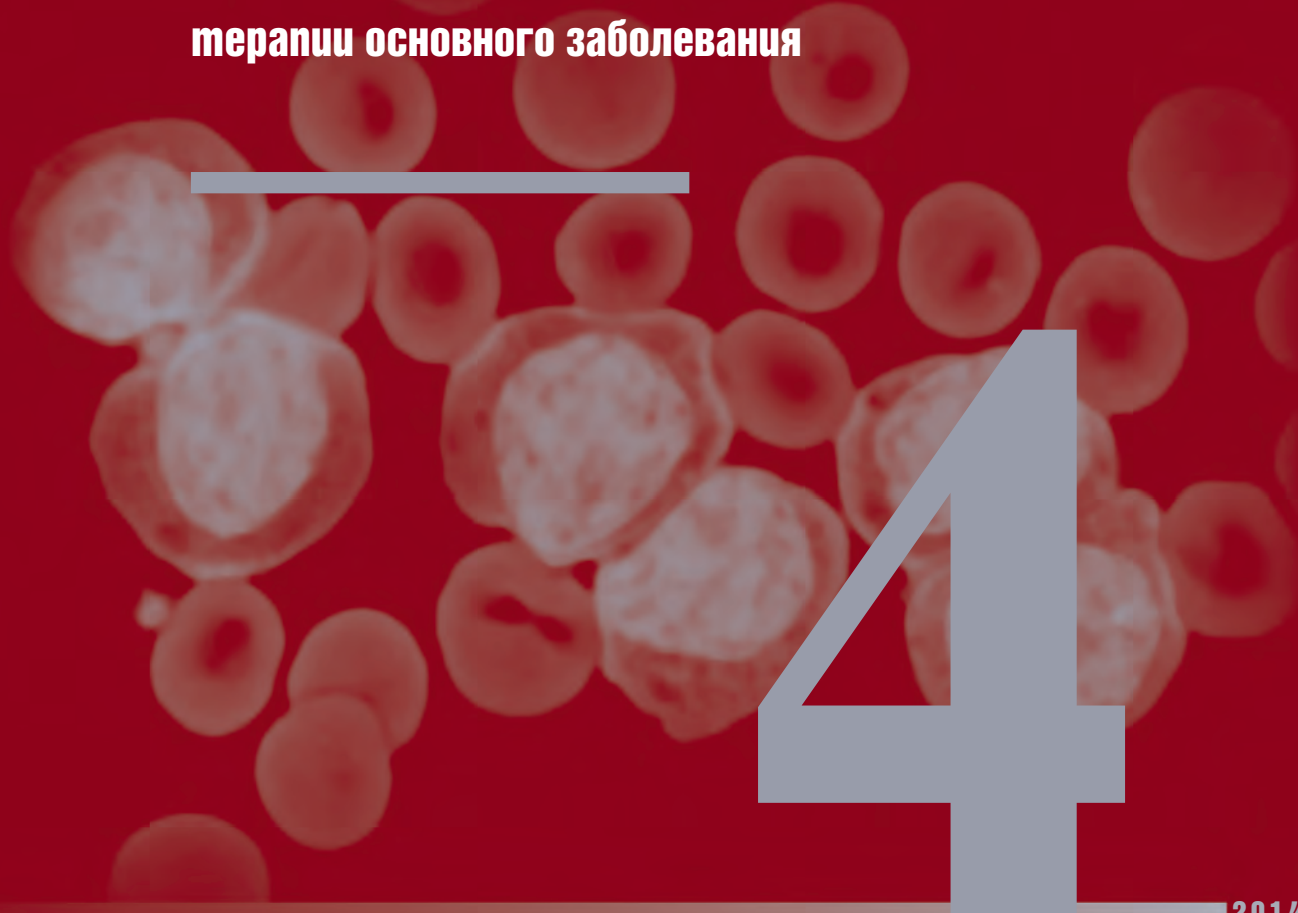
ISSN 1818-8346

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Бактериемии, вызванные
стрептококками группы *viridans***

**Исследование циркулирующей ДНК
(жидкая биопсия) в онкологии**

**Наблюдение за пациентами
с гемобластозами после окончания
терапии основного заболевания**



4

2014

Двойной удар по болезни

Зарегистрировано
новое показание
для Рибомустина –
лечение
Множественной
Миеломы⁸

- 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 НХЛ⁴
- 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:Abst #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:Abst #2681
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Рибомустин ЛСР-006546/10 от 08.07.2010

* ХЛЛ – хронический лимфолейкоз
НХЛ – неходжкинские лимфомы

Представительство компании
«Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды), г. Москва
109147, г. Москва, ул. Марксистская, 16,
тел.: +7 (495) 737-07-55; 737-07-56;
факс: +7 (495) 737-07-57

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по медицинскому
применению препарата Рибомустин
РУ ЛСР-006546/10 от 08.07.2010
RUS/BEN/12.2013/3000/Borges/1247 Реклама



Рибомустин
бендамустин

РАННИЕ ДИАГНОСТИКА И НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВАЖНЫ ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ

ПОСКОЛЬКУ ОСЛОЖНЕНИЯ
МОГУТ БЫТЬ ФАТАЛЬНЫМИ¹⁻⁵

35%

всех пациентов с ПНГ погибают в течение 5 лет с момента постановки диагноза, несмотря на традиционную поддерживающую терапию³

- Причиной прогрессирования заболевания, развития осложнений и ранней смертности при ПНГ является хронический комплемент-опосредованный гемолиз²
- 40-67% всех летальных исходов при ПНГ связаны с венозными или артериальными тромбозами⁵
- У 64% пациентов с ПНГ развивается хроническая почечная недостаточность, ассоциированная с ранней смертностью⁶
- У пациентов высокой группы риска следует проводить скрининг-диагностику для выявления ПНГ⁷

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СОЛИРИС® (SOLIRIS®)

Регистрационный номер: ЛП-001159 **Торговое название:** Солирис® МНН: экулизумаб (eculizumab)
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузии. **Характеристика препарата:** экулизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом - каппа-иммуноглобулином (IgG2/4k), который связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессивное средство. **Код АТХ:** L04AA25 **Фармакологическое действие:** **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет терминальную активность комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Назначение больным препаратом Солирис® сопровождается быстрым и стабильным снижением терминальной активности комплемента. У больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) неконтролируемое повышение терминальной активности комплемента, которое, в свою очередь, индуцирует развитие тромботической микроангиопатии (ТМА), также блокируется на фоне лечения препаратом Солирис®. У всех больных, получавших препарат Солирис® в рекомендуемых дозах, отмечалось быстрое и стабильное снижение терминальной активности комплемента. **Показания к применению:** препарат Солирис® показан для лечения больных с: 1) Пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность лекарственного препарата Солирис® подтверждена только у пациентов с ПНГ, у которых ранее проводились трансфузии крови или ее компонентов. 2) Атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам мышиного происхождения или другим компонентам препарата, период грудного вскармливания. **Для больных ПНГ:** активная инфекция *Neisseria meningitidis*, отсутствие вакцинации, против *Neisseria meningitidis*. **Для больных аГУС:** активная инфекция *Neisseria meningitidis*, отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* или неполучение соответствующего профилактического курса антибиотикотерапии за 2 недели до вакцинации. **С осторожностью:** учитывая механизм действия препарата Солирис®, он должен с осторожностью назначаться больным с активными системными инфекциями. У больных с нарушениями функции печени в связи с отсутствием клинического опыта. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** не проводилось контролируемых исследований препарата при беременности. **Способ применения и дозы см. в полной инструкции по применению.** **Побочное действие:** нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях как «частые» или «очень частые»: головная боль, боль в животе, запор, диарея, периферическое головокружение, дисгезия, парастезии, кашель, отек слизистой оболочки носа, боль в гортани и глотке, дизурия, алопеция, сухость кожи, зуд, сыпь, артралгия, боль в спине, миалгия, боль в шее, боли в конечностях, инфекции ВДП, ЖКТ и мочевыводящих путей, в том числе вирусные, герпес слизистой полости рта, менингококковый менингит, сепсис, пневмония, бактериальный артрит, анафилактические реакции, спонтанная эрекция, озноб, слабость, неспецифические реакции в месте введения,

ощущение «жара», положительная проба Кумбса, лейкопения, тромбоцитопения, злокачественная гипертензия, головокружение. **Особые указания:** менингококковая инфекция: механизм действия препарата Солирис® предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне его применения. Для того, чтобы уменьшить вероятность инфицирования, всем больным необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до применения препарата Солирис®. Больные аГУС, которым лечение препаратом Солирис® было начато ранее, чем через 2 недели после вакцинации против менингококковой инфекции, должны получать соответствующую профилактическую антибиотикотерапию в течение 2 недель после вакцинации. Все больные также должны быть ревакцинированы согласно существующим в РФ стандартам. Наиболее предпочтительна конъюгированная тетравалентная вакцина против серотипов А, С, У и W135. В ряде случаев вакцинация не оказывает достаточного защитного действия. При выборе антибактериального препарата для лечения этого осложнения необходимо строго следовать официальным рекомендациям. Все больные должны быть проинформированы о ранних симптомах менингококковой инфекции и о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью. **Лабораторный контроль при лечении ПНГ:** Определение активности ЛДГ должно проводиться каждые 12-16 дней для контроля выраженности внутрисосудистого гемолиза и коррекции дозы у больных ПНГ. **Лабораторный контроль при лечении аГУС:** у больных аГУС на фоне лечения препаратом Солирис® контроль за ТМА должен осуществляться с помощью регулярного контроля количества тромбоцитов, активности ЛДГ и креатинина сыворотки крови. При необходимости коррекции дозы в период поддерживающей терапии частота введения препарата, определяемая рамками 14±2 дн, может быть увеличена до 1 раза каждые 12 дней. **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. 30 мл препарата во флаконе из прозрачного бесцветного стекла (тип 1) вместимостью 30 мл, укупоренном резиновой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С, не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2,5 года. **Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение (Владелец РУ):** Алексисон Фарма Интернешнл Сарл, Авеню дю Трибунал Федераль 34, 1005 Лозанна, Швейцария. **Производитель:** Патеон Италия С.п.А, Виале Г.Б. Стукки, 110 - 20900 Монца (МВ), Италия.

Для получения дополнительной информации см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата экулизумаб. Солирис (экулизумаб) Регистрационное удостоверение ЛП-001159, выдано 11.11.2011

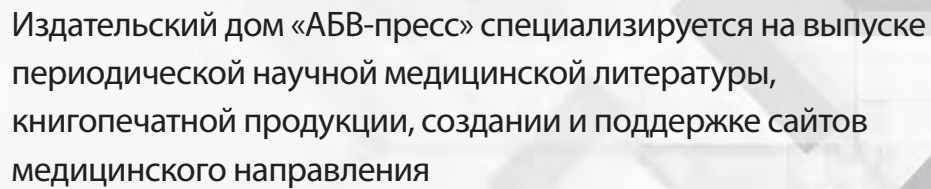
Ссылки: 1. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al. Cytometry Part B. 2010;78B:211-230. 2. Richards SJ, Barnett D. Clin Lab Med. 2007;27:577-590. 3. Hillmen P, Lewis SM, Besler M, et al. N Engl J Med. 1995;333:1253-1258. 4. Brodsky RA. Blood Rev. 2008;22:65-74. 5. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Blood. 2007;110:4123-4128. 6. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Am J Hematol. 2010;85:553-559. 7. Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Inc.; 2012.

SOLIRIS®
(экулизумаб)

ALEXION

ООО «Алексисон Фарма»
143421, Московская область, Красногорский район,
26 км. автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Лэнд»
Блок Б, этаж 2, Тел. +7 (495) 280 17 01

RU/SPNH/14/0012



The image displays a collection of Russian medical publications. Visible titles include:

- ГЕМАТОЛОГИЯ** (Hematology)
- 2 ОНКОЛОГИЯ** (Oncology)
- ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ КОЛОПРОКТОЛОГИЯ** (Oncological Coloproctology)
- Детская ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ** (Pediatric Hematology and Oncology)
- КАРДИОЛОГИЯ сегодня** (Cardiology Today)
- Урология сегодня** (Urology Today)
- ОНКОЛОГИЯ сегодня** (Oncology Today)
- АНДРОЛОГИЯ и ГЕНИТАЛЬНАЯ МУЖЧИН** (Andrology and Male Genital Health)
- Клиницист** (The Clinician)
- ОНКОЛОГИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКЦИОННОЙ СИСТЕМЫ** (Oncology of the Female Reproductive System)
- Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕЙ** (Tumors of the Head and Neck)
- ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ** (Pediatric Neurology)

The covers feature various medical illustrations, including anatomical diagrams, laboratory equipment, and human figures, set against a background of overlapping journal pages.

abv@abvpress.ru

The screenshot shows the University of Birmingham's official website. The header is blue with the university's logo on the left and navigation links on the right. The main content area has a white background. On the left, there is a large image of two men in suits, likely the Vice-Chancellor and a senior academic. To the right of the image is a 'Welcome' message. Below this, there is a 'Key Information' section with links to 'About Us', 'Contact Us', and 'News'. The footer contains social media icons and contact details.

The screenshot shows the website of the Russian Society of Specialists in the Field of Ophthalmic Laser Technology. The header includes the society's name in Russian and English, along with a logo. A navigation menu is located on the left side. The main content area features a banner image of a person in a lab coat and a large blue button. Below the banner is a section titled "ПЕРВЫЙ КОНГРЕСС" (First Congress) with a date "2012" and a list of speakers.

[illegible]

The screenshot shows the 'About Us' page of the University of Birmingham. The header includes the university's name and a navigation menu. The main content area features a large image of a person in a blue lab coat, likely a faculty member, and text describing the university's commitment to excellence and its various faculties and departments. The page is designed with a blue and white color scheme, typical of institutional websites.

[illegible][illegible]

Москва, 2014

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

С 2006 г. журнал «Онкогематология» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор

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

к.м.н. О.И. Крыжановский (США, Калифорния)

проф., д.м.н. Е.А. Лукина (Москва)

чл.-корр. РАН И.В. Поддубная (Москва)

чл.-корр. РАН 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

PhD O.I. Krijanovski (CA, USA)

Prof. Ye.A. Lukina (Moscow)

Prof. I.V. Poddubnaya (Moscow)

Prof. A.G. Rumyantsev (Moscow)

PhD V.A. Rossiye (Samara)

Prof. A.G. Talalayev (Moscow)

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 г.

Адрес редакции:

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. Клюковкина

Корректор В.В. Калинина

Дизайн Е.В. Степанова

Верстка Е.А. Прокофьева

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. 2014. № 4. 1–64

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» — 42167

Отпечатано в типографии

ООО «Тверская Городская Типография»

Тираж 3000 экз.

2014

От редакции	6
-------------------	---

ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

<i>М.В. Панина, Г.А. Клясова, Г.А. Новичкова, Н.В. Мякова, Д.В. Литвинов, Д.Д. Байдильдина, М.А. Масчан, А.А. Масчан</i> Клинико-микробиологические характеристики бактериемий, вызванных стрептококками группы “ <i>viridans</i> ” у детей с онкогематологическими заболеваниями	7
<i>В.П. Поп, О.А. Рукавицын</i> Хронические лимфопролиферативные заболевания: когортное исследование выживаемости 310 пациентов (результат одноцентрового исследования и анализ литературных данных)	15

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

<i>Д.Н. Балашов, Е.Е. Курникова, М.А. Масчан, Ю.В. Скворцова, Л.Н. Шелихова, П.Е. Трахтман, Е.В. Боякова, Е.В. Скоробогатова, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан</i> Применение плериксафора для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у доноров аллогенного трансплантата	24
--	----

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

<i>Н.В. Жуков, А.Р. Зарецкий, С.А. Лукьянов, С.А. Румянцев</i> Исследование циркулирующей опухолевой ДНК (жидкая биопсия). Перспективы использования в онкологии	28
<i>О.В. Карпова, И.В. Образцов, П.Е. Трахтман, А.А. Игнатова, М.А. Пантелеев, С.А. Румянцев</i> Сравнение морфофункциональных свойств тромбоцитов в зависимости от различных способов процессинга	37

ПРИГЛАШЕНИЕ К ОБСУЖДЕНИЮ

От редакции	45
<i>А.Е. Руднева, Е.Е. Ильина</i> Наблюдение за пациентами с гемобластозами после окончания противоопухолевой терапии	46
<i>Н.В. Жуков, С.А. Румянцев, С.А. Лукьянов</i> Фундаментальные и клинические исследования в онкологии. Существуют ли предпосылки для прорыва?	54

From edition.....	6
-------------------	---

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: DIAGNOSIS, TREATMENT, SUPPORTIVE CARE

M.V. Panina, G.A. Klyasova, G.A. Novichkova, N.V. Myakova,

D.V. Litvinov, D.D. Baydildina, M.A. Maschan, A.A. Maschan

Clinical and microbiological characteristics of bacteremia caused by <i>Streptococcus viridans</i> in children with hematologic malignancies	7
---	----------

V.P. Pop, O.A. Rukavitsyn

Chronic lymphoproliferative diseases: survival in cohort study of 310 patients (single-center study results and literature data)	15
---	-----------

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

D.N. Balashov, E.E. Kurnikova, M.A. Maschan, Yu.V. Skvortsova, L.N. Shelikhova,

P.E. Trakhtman, E.V. Boyakova, E.V. Skorobogatova, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

Use of plerixafor for hematopoietic stem cells mobilization in allograft donors	24
--	-----------

BASIC RESEARCH

N.V. Zhukov, A.R. Zaretskiy, S.A. Lukyanov, S.A. Rumyantsev

Circulating tumor DNA detection (liquid biopsy): prospects in oncology	28
---	-----------

O.V. Karpova, I.V. Obraztsov, P.E. Trakhtman, A.A. Ignatova, M.A. Panteleev, S.A. Rumyantsev

Comparison of platelets characteristics according to various processing methods	37
--	-----------

INVITATION TO DISCUSS

From edition.....	45
--------------------------	-----------

A.E. Rudneva, E.E. Ilyina

Monitoring of patients with hematological malignancies after anticancer therapy	46
--	-----------

N.V. Zhukov, S.A. Rumyantsev, S.A. Lukyanov

Basic and clinical research in oncology: is there background for a breakthrough?.....	54
--	-----------

Дорогие читатели, друзья и коллеги!

Поздравляем вас с наступившим Новым, 2015 годом!

Желаем уверенности в своих возможностях, здоровья, успехов в делах и решения личных проблем!

Прошел еще один год, как-то очень быстро и тревожно.

Но мы с вами продолжаем делать наше общее дело, которому посвятили свой ум и труд, и, конечно, сердце и душу – лечить, помогать, спасать...

Наш журнал будет продолжать издаваться, ведь, несмотря на все сложности современного бытия, мир развивается, и мы должны учиться и узнавать новые факты, быть в курсе современных научных и практических достижений медицины, чтобы хорошо делать свое дело.

Нам с вами есть о чем поговорить, что обсудить и, может быть, – поспорить. В следующем году, конечно, будут публикации, посвященные результатам клинических и фундаментальных исследований, презентации клинических случаев и информации о научных открытиях в онкогематологии и других сопредельных разделах медицинской науки.

Мы планируем обратить внимание на ту область, без которой не могут быть созданы и допущены в практику новые методы лечения, – на клинические исследования, о которых далеко недостаточно осведомлена широкая медицинская общественность.

При революционных достижениях в лечении многих заболеваний пришло время серьезно заняться реабилитацией излеченных пациентов, что не поставлено пока на должный уровень. Проблема грамотного наблюдения и осмысленной целенаправленной помощи тысячам пациентов, перенесших тяжелые болезни и очень трудное лечение, требует своего решения. Мы хотели бы создать специальную рубрику, посвященную этим вопросам, – с вашим активным участием.

С надеждой на вашу помощь и доверие,

*Елена Владимировна Самочатова,
главный редактор журнала «Онкогематология»*

Клинико-микробиологические характеристики бактериемий, вызванных стрептококками группы “*viridans*” у детей с онкогематологическими заболеваниями

М.В. Панина¹, Г.А. Клясова², Г.А. Новичкова¹, Н.В. Мякова¹,
Д.В. Литвинов¹, Д.Д. Байдильдина¹, М.А. Масчан¹, А.А. Масчан¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Мария Владимировна Панина paninatv@mail.ru

Бактериемии, вызываемые стрептококками группы «*viridans*», у пациентов в состоянии нейтропении могут иметь фульминантное течение. Клиническая картина стрептококковой бактериемии у пациентов с нейтропенией яркая, но неспецифичная, и характеризуется лихорадкой, легочными проявлениями (пневмония, респираторный дистресс-синдром (РДС)) в 20–25 % случаев, гемодинамической нестабильностью (около 30 % случаев), сыпью с последующим крупнопластинчатым шелушением и, в редких случаях, — неврологическими нарушениями (энцефалопатия). Пожалуй, главным отличием от бактериемий другой этиологии у иммунокомпрометированных пациентов является примерно десятикратный риск быстрого, в течение первых 2 сут, развития острого легочного повреждения с гипоксемией, требующей дозации кислорода и, нередко, аппаратной респираторной поддержки. Мы провели ретроспективный анализ частоты, клинических характеристик и исходов стрептококковых бактериемий, а также спектра чувствительности к антибиотикам. С 2003 по 2009 г. у детей с различными онкологическими и гематологическими заболеваниями в состоянии фебрильной нейтропении из гемокультур выделено 265 микроорганизмов, из которых грамположительные бактериемии составили 42 % (113 пациентов). В исследование включены штаммы *Streptococcus* группы *viridans*, выделенные, по крайней мере, однократно из крови, взятой из центрального венозного катетера и/или периферической вены. Стрептококки группы «*viridans*» выделены из крови 20 пациентов, составив 7,5 % общего количества бактериемий и 17,7 % всех грамположительных бактериемий. Пациенты с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) составили 45 % всех пациентов со стрептококковыми бактериемиями, однако частота стрептококковых бактериемий в группе пациентов с ОМЛ была 8,7 % и не отличалась от больных с другими диагнозами. На момент бактериемии у 11 (55 %) из 20 пациентов выявляли мукозит, у остальных слизистые были интактны. У 14 (70 %) пациентов предшествующий бактериемии курс химиотерапии включал высокие дозы цитозинарабинозида. У всех больных стрептококковая бактериемия развивалась на фоне глубокой нейтропении (медиана — 70 клеток в микролитре) и характеризовалась лихорадкой (100 %), септическим шоком (8 пациентов, 40 %) и РДС (7 пациентов, 35 %), потребовавшим назначения высоких доз глюкокортикостероидов у всех 7 пациентов и искусственной вентиляции легких у 2 (10 %). Все пациенты пережили эпизод бактериемии. У 13 (65 %) больных стартовая эмпирическая терапия содержала антибиотики, эффективные в отношении стрептококков группы «*viridans*». Все штаммы были чувствительны к ванкомицину, линезолиду и левофлоксацину, к цефтриаксону и цефепиму — 90 % и 95 % штаммов соответственно, к пенициллину — 80 % штаммов, к оксациллину — 50 % штаммов, триметоприму/сульфаметоксазолу — 35 %.

Ключевые слова: дети, гематологические и онкологические заболевания, фебрильная нейтропения, бактериемия, *Streptococcus* группы “*viridans*”, респираторный дистресс-синдром, «стрептококковый шок», острый миелобластный лейкоз, факторы риска, высокие дозы цитозинарабинозида, фульминантное течение

Clinical and microbiological characteristics of bacteremia caused by *Streptococcus viridans* in children with hematologic malignancies

M.V. Panina¹, G.A. Klyasova², G.A. Novichkova¹, N.V. Myakova¹, D.V. Litvinov¹, D.D. Baydildina¹, M.A. Maschan¹, A.A. Maschan¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198;

²Hematologic Scientific Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; 4a, New Zykovskiy pr., Moscow, Russia, 125167

Bacteremia caused by *Streptococcus viridans* may be fulminant in neutropenic patients. The clinical signs of streptococcal bacteremia in neutropenic patients are obvious, but non-specific, and are characterized by fever, pulmonary symptoms (pneumonia, respiratory distress syndrome) in 20–25 % of cases, hemodynamic instability (about 30 % of cases), rash and followed desquamation, in rare cases — neurological disorders (encephalopathy). Perhaps the main difference from other bacteremia in immunocompromised patients is approximately 10 times higher risk of rapid (during the first two days) development of acute lung injury with hypoxemia often requiring oxygen subsidies and respiratory support. Frequency, clinical characteristics and outcomes of streptococcal bacteremia, as well as the spectrum of antibiotics sensitivity was retrospective analyzed in this study. From 2003 to 2009 in children with various oncological and hematological diseases and febrile neutropenia 265 microorganisms were isolated from blood cultures, including Gram-positive in 113 (42 %) patients. Strains of *Streptococcus viridans*, isolated at least once from blood (central venous catheter and/or peripheral veins), are included in analysis. *Streptococcus viridans* were isolated from the blood of 20 patients, accounting for 7.5 % of the total number of bacteremia and 17.7 % of gram-positive bacteremia. Patients with acute myeloid leukemia (AML) accounted for 45 % of all patients with streptococcal bacteremia, but the incidence

of streptococcal bacteremia in AML patients was 8.7 % and did not differ from patients with other diagnoses. 11 (55 %) from 20 patients have mucositis at diagnosis of bacteremia, in 14 patients (70 %) prior chemotherapy included high dose of cytosine arabinoside. All patients with streptococcal bacteremia have severe neutropenia (median 70 cells/mkl) and characterized by fever (100 %), septic shock (8 patients, 40 %) and RDS (7 patients, 35 %) required high doses of steroids (7 patients; 100 %) and ALV (2 patients; 10 %). All patients survived. In 13 (65 %) patients primary empirical therapy contained antibiotics effective against *Streptococcus viridans*. All strains were susceptible to vancomycin, linezolid and levofloxacin; 90 % and 95 % of strains — to ceftriaxone and cefepime, respectively; 80 % — to penicillin; 50 % — to oxacillin and 35 % — to trimethoprim/sulfamethoxazol.

Key words: children, hematological and oncological diseases, febrile neutropenia, bacteremia, *Streptococcus viridans*, respiratory distress, “streptococcal shock”, AML, risk factors, cytosine arabinoside high dose

Введение

Все успешные современные стратегии лечения онкогематологических заболеваний у детей основаны на применении интенсивной цитотоксической терапии, закономерным и неизбежным осложнением которой являются гранулоцитопения, клеточный иммунодефицит и поражение барьерных тканей — кожи и слизистых оболочек. Выпадение нескольких естественных факторов противоинфекционной защиты, даже относительно кратковременное, сопряжено с высоким риском тяжелых инфекционных осложнений [1, 2].

Хотя наибольшую непосредственную угрозу жизни пациентов представляют грамотрицательные (грам (–) микроорганизмы: энтеробактерии (*E. coli*, *K. pneumoniae*) и неферментирующие бактерии (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*)), инфекции и особенно бактериемии, вызванные грамположительными (грам (+)) микроорганизмами также могут протекать стремительно быстро, в форме фульминантного септического шока. К таким «опасным» грам (+) бактериям, прежде всего, относятся зеленящие стрептококки.

Впервые бактериемии, вызванные зеленящими стрептококками, у онкогематологических больных были описаны в 1978 г. (29 эпизодов у взрослых и детей в Национальном онкологическом центре Мэриленда и 6 эпизодов у детей в Онкологическом центре MD Anderson в Хьюстоне), когда впервые предположили, что эти микроорганизмы не являются случайными контаминантами гемокультур у фебрильных пациентов с нейтропенией. Авторы особо подчеркнули, что лишь у 2 больных развитию бактериемии предшествовали стоматологические манипуляции и ни у одного пациента не развился эндокардит. В дальнейшем стрептококковым бактериемиям у пациентов с нейтропенией было посвящено немало публикаций [3–6]. Стрептококки группы «*viridans*» входят в состав нормальной микрофлоры ротоглотки, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), микрофлоры дыхательных путей человека, женских половых органов. У иммунокомпетентных пациентов зеленящие стрептококки вызывают бессимптомные бактериемии, чаще всего после стоматологических манипуляций, причем частота транзиторных бактериемий как у взрослых, так и у детей в течение первых 30 мин после удаления зубов со-

ставляет 36–84 % при использовании для обнаружения метода культивирования и приближается к 100 % при использовании методов амплификации бактериальной РНК. Кроме того, стрептококковая бактериемия является важным медицинским осложнением интубации трахеи [7–9]. В то же время вероятность развития эндокардита при интактных сердечных клапанах является низкой даже при развитии транзиторной бактериемии [10].

Клиническая картина стрептококковой бактериемии у пациентов с нейтропенией яркая, но неспецифичная, и характеризуется лихорадкой, легочными проявлениями (пневмония, респираторный дистресс-синдром (РДС)) в 20–25 % случаев, гемодинамической нестабильностью (около 30 % случаев), сыпью с последующим крупнопластинчатым шелушением и, в редких случаях, — неврологическими нарушениями (энцефалопатия). Пожалуй, главным отличием от бактериемий другой этиологии у иммунокомпрометированных пациентов является примерно десятикратный риск быстрого, в течение первых 2 сут, развития острого легочного повреждения с гипоксемией, требующей дотации кислорода и, нередко, аппаратной респираторной поддержки. Чаще всего развитие «стрептококкового шока» вызывает *S. mitis* [11–13].

Важнейшей с практической точки зрения клинической особенностью бактериемий, вызванных стрептококками группы «*viridans*», отличающих их от других бактериемий, является то, что медиана длительности фебрилитета составляет 9–15 дней, несмотря на то что «микробный клиренс» достигается в 100 % случаев в течение первых же суток адекватной антимикробной терапии [14, 15].

Кроме того, очень важно, что упреждающее применение высоких доз глюкокортикостероидов при первых же клинико-лабораторных признаках легочного повреждения с высокой эффективностью предупреждает развитие РДС и «обрывает» течение лихорадочной реакции [16].

Развитие бактериемии и РДС, вызванных зеленящими стрептококками как у взрослых, так и детей, тесно связано с использованием высоких доз цитозинарабинозида (HD AraC) [14, 15, 17–20].

Причина такой связи неясна — ранее предполагалось, что главную роль играет повреждение слизистой

ротоглотики вследствие воздействия HD AgaC, однако другие виды химиотерапии (ХТ), также вызывающие тяжелые некротические поражения полости рта, например, высокие дозы метотрексата, не ассоциированы с высокой частотой стрептококковой бактериемии [14, 20–22].

Более того, в одной из последних работ, где анализировались стрептококковые бактериемии у детей с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), ассоциации последних с HD AgaC не выявлено [23].

Другими идентифицированными факторами риска развития стрептококковой бактериемии у иммунокомпromетированных пациентов являются: глубокая и длительная нейтропения (абсолютное количество гранулоцитов в периферической крови менее 500 клеток в мкл в течение более чем 10 дней), профилактическая терапия триметопримом (ТМП) / сульфаметоксазолом (СМЗ) и фторхинолонами, диагноз «острый миелобластный лейкоз», использование центрального венозного катетера, прием антацидных средств и H₂-блокаторов, трансплантация костного мозга с кондиционированием, включающим высокие дозы циклофосфида, применение антилимфоцитарных моноклональных антител, менструация и парентеральное питание [24–29].

Чувствительность стрептококков группы «*viridans*» к антибиотикам претерпела за последние три десятилетия существенные, клинически важные изменения: резко снизилась чувствительность к пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам и клиндамицину, при сохранении 100 % чувствительности к гликопептидам [30–34]. Изменение спектра чувствительности патогенов, наиболее часто являющихся причиной тяжелых инфекций у пациентов с фебрильной нейтропенией, является серьезной проблемой в аспекте назначения стартовой антибактериальной терапии, выбор которой всегда останется эмпирическим.

Мы провели ретроспективное исследование частоты, клинических характеристик и исходов стрептококковой бактериемии у детей с онкогематологическими заболеваниями и депрессиями кроветворения в состоянии фебрильной нейтропии, а также выполнили анализ данных чувствительности зелениющих стрептококков к антибиотикам с целью оценки адекватности выбора препаратов первой линии эмпирической антибактериальной терапии.

Пациенты и методы

Материалом для исследования явились микроорганизмы, выделенные из гемокультур детей, находившихся на стационарном лечении в отделениях Российской детской клинической больницы (РДКБ) Минздрава России (Москва) с 2003 по 2009 г. в 3 отделениях гематологии/онкогематологии и отделении трансплантации костного мозга. Бактериemia, вызванная зелениющими стрептококками, была документирована у 20 пациентов.

В исследование включены штаммы *Streptococcus* группы «*viridans*», выделенные по крайней мере однократно из крови, взятой из центрального венозного катетера и/или периферической вены. При одновременном выделении нескольких микроорганизмов, относящихся к разным видам, все штаммы включали в исследование. Повторно выделенные в течение 1 эпизода фебрильной нейтропии аналогичные штаммы были исключены из исследования.

Забор крови для микробиологического исследования осуществлялся из центрального венозного катетера / периферической вены во флаконы со средой для культивирования аэробных микроорганизмов, при подъеме аксиллярной температуры тела выше 37,8 °C. Инкубирование флаконов с гемокультурой проводилось в автоматическом анализаторе для гемокультур «ВАСТЕС» (Becton Dickinson, США) в лаборатории РДКБ. При автоматической регистрации роста микроорганизма флакон направлялся в микробиологическую лабораторию для дальнейшего культивирования и идентификации возбудителя. Реидентификацию микроорганизмов и исследование чувствительности к антибиотикам проводили в лаборатории Гематологического научного центра (ГНЦ) на коммерческих тест-системах (bioMérieux, Франция и Becton Dickinson, США).

Спектр чувствительности микроорганизмов к антибиотикам определяли методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона (Becton Dickinson, США) с использованием 96-луночных планшетов для иммунологических исследований в соответствии с международной методикой, рекомендованной Институтом клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI [ранее Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам (National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS)]. Полученные данные чувствительности интерпретировали, используя критерии CLSI (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI; 2008).

Для анализа этиологической структуры регистрировали первый бактериальный штамм, выделенный из гемокультуры. Данные о пациентах были собраны в результате анализа записей, произведенных в журнале, где фиксировались все положительные гемокультуры и другие микробиологические исследования. После отбора пациентов были проанализированы истории болезни и выписные эпикризы, соответствующие данному эпизоду бактериемии. Учитывая, что исследование было ретроспективным, данные об одном больном были недоступны.

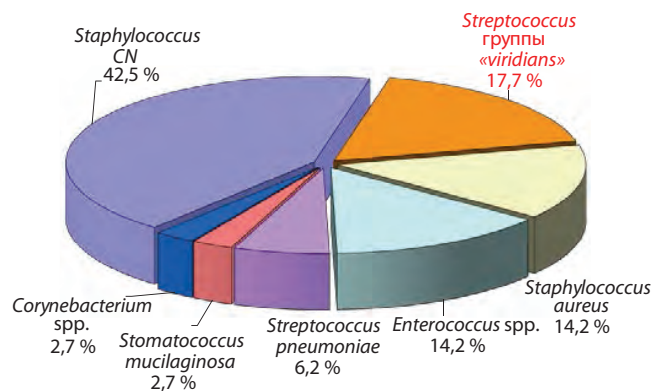
Лечение пациентов проводилось в соответствии с локальными протоколами химио- и иммуносупрессивной терапии: ОМЛ-ММ-2000, ОМЛ-ММ-2006, ALL-MB-2002, ALL-REZ-BFM-2002, NB-2004, SIOP-2001, HLH-2004, AA-96. Пациенты, в схемы терапии которых

входили глюкокортикостероидные препараты (суточная доза эквивалентна дозе преднизолона более 0,5 мг/кг), получали профилактику пневмоцистной пневмонии ТМП/СМЗ из расчета 5 мг/кг/сут по ТМП 3 дня в неделю. Всем пациентам в условиях стерильной операционной устанавливали внутривенные катетеры типа хикман (Hickman)/Бровиак (Broviac) (Bard GmbH, Германия) или цертофикс (B. Braun, Германия) согласно рекомендации производителя. Антисептическую обработку места выхода катетеров типа цертофикс осуществляли не реже 2 раз в неделю официальными антисептиками на основе 70 % алкоголя или хлоргексидина. Место выхода катетера закрывали стерильными самоклеящимися повязками типа курапор (Lohman & Rausher, Германия), после чего сверху накладывали дополнительные фиксирующие повязки типа курафикс (Lohman & Rausher, Германия) или 3М. Непосредственно канюлю катетера не использовали ни для введений, ни для забора крови — с этой целью использовали канюлю удлинителя.

Пациентам, у которых в дебюте фебрильного эпизода была гипотензия или уменьшение сердечного выброса, проводились вolemическая нагрузка и инотропная поддержка. При развитии дыхательной недостаточности / РДС проводили «пульс-терапию» высокими дозами глюкокортикостероидов (10–30 мг/кг/сут внутривенно) и при необходимости искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Также при развитии симптоматики дыхательной недостаточности нами было оценено наличие предикторов развития РДС. В момент получения положительной гемокультуры анализировалось наличие и длительность нейтропении, выраженность мукозита. Также анализировалась максимальная температура тела в момент презентации эпизода бактериемии до начала антибиотикотерапии.

Результаты и обсуждение

В течение 7 лет (2003–2009 гг.) у пациентов с фебрильной нейтропенией и/или симптомами сепсиса выделено 265 микроорганизмов из гемокультур. У 57,4 % этиологическими агентами бактериемии бы-



Грам (+) бактерии

ли грам (–) микроорганизмы, у 42 % грам (+). Из 113 пациентов с грам (+) бактериемией у 24 (17,7 %) было выделено 27 стрептококков различных видов, из них — 20 изолятов *Streptococcus* группы «viridans» (74 %) и 7 — *Str. pneumoniae* (26 %) (рисунок).

Бактериemia, вызванная стрептококками группы «viridans», зафиксирована у 20 пациентов (8 мальчиков, 12 девочек) с медианой возраста 7,5 года (разброс 15 мес — 16 лет), составив 7,5 % общего количества бактериемий и 17,7 % всех грам (+) бактериемий. Основную долю составили дети с ОМЛ (9 из 20 пациентов, 45 %), 3 (15 %) пациента были с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), и по 1 (по 5 %) с различными диагнозами: острый бифенотипический лейкоз (ОБЛ), гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ЛЧН), миелодиспластический синдром (МДС), хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ), нейробластома (НБ) и приобретенная апластическая анемия (АА). Из 20 штаммов *Streptococcus* группы «viridans» до вида было идентифицировано 13 штаммов: у 7 больных — *S. mitis*, у 3 — *S. acidominimus*, у 2 — *S. oralis* и у 1 — *S. salivaris*. Три (15 %) из 20 пациентов имели микст-инфекцию в сочетании с *K. pneumoniae*, *B. ceracia* и фунгемией неуточненной этиологии.

У всех пациентов на момент положительной гемокультуры стрептококков группы «viridans» была зарегистрирована глубокая нейтропения (медиана абсо-

Таблица 1. Характеристика пациентов с бактериемией, вызванной стрептококками группы «viridans»

Пациент/возраст	Диагноз	Курс ХТ*	Мукозит	Стартовая антибактериальная терапия	Коррекция антибактериальной терапии	РДС
Г-к, 2 года	НБ	CADO (7)	+	Меропенем, ципрофлоксацин, амикацин, ванкомицин	Не проводилась	Нет
Р-ва, 2 года	ОЛЛ	Индукция ОЛЛ-МВ-2002	+	Меропенем, амикацин, линезолид	Цефоперазон/сульбактам, таваник, метронидазол	Да
С-ева, 6 лет	МДС	FLAG	+	Максипим, ванкомицин, амикацин	Меропенем	Нет
Л-ин, 15 лет	АА	—	+	Меропенем, ванкомицин		Да

Продолжение табл. 1

Пациент/возраст	Диагноз	Курс ХТ*	Мукозит	Стартовая антибактериальная терапия	Коррекция антибактериальной терапии	РДС
Ч-ва, 11 лет	ОМЛ, рецидив	FLAG + VP	+	Максипим, амикацин		—
К-ова, 7 лет	ХМЛ	AraC 100 мг/м ² + Mit	+	Меропенем, амикацин, ванкомицин		Да
С-ова, 4 года	ОМЛ	Capizzi + Vp + Mit	—	Меропенем, амикацин, ванкомицин		Да
С-ва, 5 лет	ОЛЛ, рефрактерный	R2	+	Максипим, линезолид, метронидазол	Меропенем, таваник	—
Б-ва, 15 месяцев	ОМЛ	Capizzi	—	Максипим, амикацин		—
К-ев, 15 лет	ОМЛ	FLAG	—	Цефоперазон/сульбактам, ванкомицин, амикацин	Меропенем	Да
Н-ль, 8 лет	ОБЛ, рецидив	FLAGM	—	Меропенем, ванкомицин, амикацин		—
А-кин, 13 лет	ОМЛ, рефрактерный	(7 + 3)	+	Максипим, амикацин		Да
К-цев, 9 лет	ОМЛ	CLAE	—	Меропенем, ванкомицин, амикацин		—
Р-ко, 15 лет	ОЛЛ	н. д.	+	Максипим, ванкомицин, амикацин, метронидазол	Меропенем, линезолид	—
М-ева, 4 года	ОМЛ	ADE-HAM	—	Максипим, ванкомицин, амикацин	Меропенем	—
К-ну, 16 лет	ОМЛ	HAM	+	Меропенем, ванкомицин, амикацин		—
К-ун, 2 года	LCH	CLA		Максипим, амикацин, ванкомицин		—
А-аева, 6 лет	ЮММЛ	FLAM	+	Меропенем, ванкомицин, амикацин		Да
А-ич, 3 года	ОМЛ	AME-H		Максипим, амикацин, ванкомицин		Да

*Курс ХТ, предшествовавший данному эпизоду бактериемии.

FLAG: филграс тим 200 мг/м², флударабин 30 мг/м² сут, AraC — 2000 мг/м² сут, дни 1–5.FLAM: флударабин 30 мг/м² сут, AraC 2000 мг/м² сут, дни 1–5, митоксантрон 10 мг/м² сут, дни 1, 3, 5.FLAGM: филграс тим 200 мг/м², флударабин 30 мг/м² сут, AraC 2000 мг/м² сут, дни 1–5, митоксантрон 10 мг/м² сут, дни 1, 3, 5.AME-H: AraC 1000 мг/м² каждые 12 ч, дни 1–4, митоксантрон 10 мг/м² сут, дни 1, 2, 3; этопозид 500 мг/м² день 4.(7 + 3): AraC 100 мг/м² каждые 12 ч, дни 1–7, даунорубицин 60 мг/м², дни 1–3.CLA: кладрибин 6 мг/м², AraC 2000 мг/м², дни 1–5.HAM: AraC 1000 мг/м² каждые 12 ч, митоксантрон 10 мг/м² сут, дни 1–5.Capizzi: AraC 1000 мг/м² каждые 12 ч, дни 1, 2, 8, 9; L-аспарагиназа 6000 ЕД/м², дни 2, 9.ADE-HAM: AraC 100 мг/м² каждые 12 ч, дни 1–7, этопозид 100 мг/м², дни 1–3, даунорубицин 45 мг/м², дни 4–6, AraC 1000 мг/м² каждые 12 ч, дни 15, 16; митоксантрон 10 мг/м² сут, дни 15, 16.ОЛЛ-MB-2002 — метилпреднизолон 60 мг/м², даунорубицин 45 мг/м², дни 1, 15; винкристин 1,5 мг/м², дни 8, 15, 22, 29, 36; L-аспарагиназа 1000 ЕД/м², день 3.CADO: циклофосфамид по 300 мг/м², дни 1–5, доксорубицин 30 мг/м² в/в, дни 4–5 и винкристин 1,5 мг/м², дни 1 и 5.Блок R2: дексаметазон 20 мг/м², дни 1–5, тиогуанин 100 мг/м², дни 1–5, винкристин 1,5 мг/м², день 1, метотрексат 1 г/м², 24-часовая инфузия, день 1, ифосфамид 400 мг/м², дни 1–5, рубомицин 35 мг/м² за 6 ч, день 5, L-аспарагиназа 10000 Ед/м².

лютного количества нейтрофилов — 70 клеток в мкл). Достоверно чаще стрептококковая бактериемия фиксировалась у детей, получавших полиХТ, в состав которой входили высокие дозы цитозара (14 из 20 пациентов, 70 %) (табл. 1).

Клиническая картина бактериемии, вызванной зелеными стрептококками, характеризовалась лихорадкой у 100 % пациентов. Септический шок, т.е. гипотензия, резистентная к волемической нагрузке, потребовавший инотропной и вазопрессорной под-

держки, развился у 8 (40 %) из 20 больных. Респираторные нарушения — гипоксемия и повышение «работы дыхания», потребовавшие назначения высоких доз глюкокортикостероидов, доминировали в клинической картине у 7 (35 %) пациентов из 20, однако непродолжительная ИВЛ потребовалась лишь двоим (10 %) из них. На момент бактериемии у 11 (55 %) больных из 20 выявлено нарушение целостности слизистой ЖКТ (мукозит, гингивит, эзофагит, энтероколит), в то время как у остальных пациентов слизистые были клинически интактны.

При исследовании спектра чувствительности стрептококков группы «*viridans*» было выявлено, что выделенные в исследуемой группе штаммы были абсолютно чувствительны к ванкомицину, линезолиду и левофлоксацину. К цефтриаксону и цефепиму проявили чувствительность 90 % и 95 % штаммов соответственно, к пенициллину — 80 %, а к оксациллину — 50 %, к ТМП/СМЗ — 35 % (табл. 2).

Всем пациентам исследуемой группы была назначена эмпирическая антибактериальная терапия в первый же день фебрильного эпизода. У 13 (65 %) больных стрептококки группы «*viridans*» были чувствительны к назначенным препаратам, у 7 (35 %) — резистентны. В первой линии терапии, которая оказалась эффективной, использовалась комбинация цефепима (у 5 (26,3 %) пациентов из 19) или меропенема (у 8 (42,1 %) из 19), ванкомицина (у 10 (52,6 %) из 19) и амикацина (у 11 (57,9 %) из 19 больных). Шести пациентам проводилась коррекция терапии: у 5 больных произведена смена бета-лактама на меропенем, у 1 — на цефоперазон/сульбактам, однако мотивом для коррекции был персистирующий фебрилитет, а не результаты микробиологического исследования.

У всех 20 пациентов сепсис разрешился на фоне проводимой антибактериальной и сопроводительной терапии.

Таблица 2. Чувствительность к антимикробным препаратам *Streptococcus* группы «*viridans*», выделенных из гемокультур детей с онкогематологическими заболеваниями на фоне фебрильной нейтропении

Антибиотик	Количество тестов	Чувствительные штаммы
Оксациллин	14	7 50 %
Пенициллин	20	16 80 %
Ванкомицин	20	20 100 %
Линезолид	16	16 100 %
Хлорамфеникол	20	17 85 %
ТМП/СМЗ	20	7 35 %
Левофлоксацин	16	16 100 %
Цефтриаксон	20	18 90 %
Цефепим	20	19 95 %

Обсуждение

У пациентов в состоянии индуцированной ХТ гранулоцитопении зеленыя стрептококки являются клинически важными возбудителями, способными вызывать тяжелые осложнения — бактериемии, шок и острое повреждение легких. Хотя в общей структуре бактериемий доля *Streptococcus* группы «*viridans*» незначительна в сравнении с грам (—) бактериями и коагулазонегативными стафилококками, в некоторых группах пациентов зеленыя стрептококки являются доминирующими возбудителями, формируя наряду с грам (—) бактериями группу наиболее опасных патогенов. В частности, у детей с ОМЛ на долю стрептококков группы «*viridans*» может приходиться до 40 % всех эпизодов бактериемии [15, 32].

В отличие от опубликованных данных в нашем исследовании частота стрептококков группы «*viridans*» среди возбудителей всех документированных бактериемий составила 7,5 %, при этом даже среди пациентов с ОМЛ доля бактериемий, вызванных зелеными стрептококками, составила лишь 8,7 % (9 эпизодов из 103). Являясь многократно показанной и неоспоримой, предрасположенность пациентов с ОМЛ к развитию стрептококковых бактериемий является фактом необъясненным. Действительно, в течение многих лет считалось, что главными факторами риска развития бактериемии, вызванной стрептококками группы «*viridans*», являются мукозиты, развивающиеся на фоне терапии HD AraC. В то же время частота стрептококковых бактериемий среди детей с ОМЛ является достаточно стабильной величиной, в то время как благодаря тщательной оральной гигиене во время и после проведения ХТ, а также, вероятно, более высоким стандартам стоматологического мониторинга и лечения, частота тяжелых мукозитов после лечения HD AraC драматически снизилась. В нашем исследовании только у половины пациентов, у которых развилась бактериемия, вызванная стрептококками группы «*viridans*», имелись клинически значимые поражения слизистых ЖКТ. Вполне вероятно, что весьма важным фактором риска стрептококковых бактериемий являются изменения микробиома кишечника и слизистых ЖКТ, специфически развивающиеся под влиянием терапии AraC (причем независимо от его суточной и кумулятивной дозы) и антрациклинами [35, 36].

По клиническим характеристикам стрептококковые бактериемии, описываемые нами, в точности соответствовали многократно упоминавшимся в обширной медицинской литературе: высокая лихорадка с частым развитием септического шока (40 %) и РДС (35 %), которые развивались в «низшей точке» глубокой нейтропении (медиана абсолютного числа гранулоцитов — 70 клеток в мкл). В то же время знание клинической картины и готовность к быстрому терапевтическому вмешательству с использованием высоких доз глюкокортикостероидов (у всех 7 пациен-

тов с острым повреждением легких) в режиме «пульс-терапии» позволили добиться благополучного исхода у всех 20 больных, что контрастирует с опубликованными данными о высокой смертности пациентов с бактериемиями, вызванными зелеными стрептококками.

Хотя спектр чувствительности зеленых стрептококков, выделенных из гемокультур наших пациентов, в целом соответствует характеристикам выявляемых в последние годы среди изолятов, выделенных в разных частях света, обращает на себя внимание сохраняющаяся чувствительность к пенициллину (у 85 % изолятов) и левофлоксацину (у 100 % изолятов). С большой долей уверенности можно предположить, что данные различия связаны с радикальными изменениями в подходах к антимикробной профилактике: с 2000 г. мы полностью прекратили профилак-

тическое применение фторхинолонов, амоксициллина и макролидов у пациентов с ОМЛ.

Выводы

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что бактериемии, вызванные *Streptococcus* группы «*viridans*», продолжают являться важной проблемой в сопроводительной терапии пациентов с тяжелыми онкогематологическими заболеваниями. Высокая вероятность развития септического шока и РДС ставят *Streptococcus* группы «*viridans*» в ряд опасных патогенов. В то же время знание клинического контекста развития стрептококковых бактериемий и простых терапевтических маневров (назначение гликопептидов и упреждающая терапия высокими дозами глюкокортикостероидов) позволяет драматически улучшить прогноз пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328–40.
2. Dale D.C., Guerry D. 4th, Wewerka J.R., Chusid M.J. Chronic neutropenia. *Medicine* (Baltimore) 1979;58:128–44.
3. Pizzo P.A., Ladisch S., Witebsky F.G. Alpha-hemolytic streptococci: clinical significance in the cancer patient. *Med Pediatr Oncol* 1978;4:367–70.
4. Hoecker J.L., Pickering L.K., Groschel D., Kohl S. *Streptococcus salivarius* sepsis in children with malignancies. *J Pediatr* 1978;92:337–8.
5. Bochud P.Y., Calandra T., Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994;97:256–64.
6. Shenep J.L. Viridans-group streptococcal infections in immunocompromised hosts. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:129–35.
7. Benítez-Páez A., Álvarez M., Belda-Ferre P. et al. Detection of transient bacteraemia following dental extractions by 16S rDNA pyrosequencing: a pilot study. *PLoS One* 2013;8(3):e57782.
8. Lockhart P.B., Brennan M.T., Kent M.L. et al. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004;109(23):2878–84.
9. Elliott R.H., Dunbar J.M. Streptococcal bacteraemia in children following dental extractions. *Arch Dis Child* 1968;43(230):451–4.
10. Strom B.L., Abrutyn E., Berlin J.A. et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998;129(10):761–9.
11. Shelburne S.A., Sahasrabhojane P., Saldana M. et al. *Streptococcus mitis* strains causing severe clinical disease in cancer patients. *Emerg Infect Dis* 2014;20(5):762–71.
12. Huang W.T., Chang L.Y., Hsueh P.R. et al. Clinical features and complications of viridans streptococci bloodstream infection in pediatric hemato-oncology patients. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40(4):349–54.
13. Sato Y., Okuya M., Hagsiwa S. et al. Viridans streptococcal bacteremia-related encephalopathy in childhood with malignancy. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(1):24–30.
14. Bochud P.Y., Eggiman P., Calandra T. et al. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis* 1994;18(1):25–31.
15. Okamoto Y., Ribeiro R.C., Srivastava D.K. et al. Viridans streptococcal sepsis: clinical features and complications in childhood acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(9):696–703.
16. Dompeling E.C., Donnelly J.P., Raemaekers J.M., De Pauw B.E. Pre-emptive administration of corticosteroids prevents the development of ARDS associated with *Streptococcus mitis* bacteremia following chemotherapy with high-dose cytarabine. *Ann Hematol* 1994;69(2):69–71.
17. Шнейдер М.М., Масчан А.А., Жарикова Л.И. и др. «Цитарабиновое легкое»: осложнение химиотерапии у детей с острым миелолейкозом. *Детская онкология* 2008;2:73–82. [Shneyder M.M., Maschan A.A., Zharikova L.I. et al. «Cytarabine lung»: complication of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2008;2:73–82. (In Russ.)].
18. Engelhard D., Elishoov H., Or R. et al. Cytosine arabinoside as a major risk factor for *Streptococcus viridans* septicemia following bone marrow transplantation: a 5-year prospective study. *Bone Marrow Transplant* 1995;16(4):565–70.
19. Sotiropoulos S.V., Jackson M.A., Woods G.M. et al. Alpha-streptococcal septicemia in leukemic children treated with continuous or large dosage intermittent cytosine arabinoside. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(11):755–8.
20. Kern W., Kurre E., Schmeiser T. Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy. A review of 55 cases. *Infection* 1990;18(3):138–45.
21. Rossetti F., Cesaro S., Putti M.C., Zanesco L. High-dose cytosine arabinoside and viridans streptococcus sepsis in children with leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12(4):387–92.
22. Burden A.D., Oppenheim B.A., Crowther D. et al. Viridans streptococcal bacteraemia in patients with haematological and solid malignancies. *Eur J Cancer* 1991;27(4):409–11.
23. Johannsen K.H., Handrup M.M., Lausen B. et al. High frequency of streptococcal bacteraemia during childhood AML therapy irrespective of dose of cytarabine. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(7):1154–60.
24. Tunkel A.R., Sepkowitz K.A. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;34(11):1524–9.
25. Reilly A.F., Lange B.J. Infections with viridans group streptococci in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(6):774–80.
26. Elting L.S., Bodey G.P., Keefe B.H. Septicemia and shock syndrome due to viridans

- streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992;14:1201–7.
27. Johannsen K.H., Handrup M.M., Lausen B. et al. High frequency of streptococcal bacteraemia during childhood AML therapy irrespective of dose of cytarabine. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1154–60.
28. Ducasse K., Fernández J.P., Salgado C. et al. Characterization of episodes of febrile neutropenia in children with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Rev Chilena Infectol* 2014;31(3):333–8.
29. Cruciani M., Rampazzo R., Malena M. et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a metaanalysis. *Clin Infect Dis* 1996;23: 795–805.
30. Graber C.J., de Almeida K.N., Atkinson J.C. et al. Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(5):537–42.
31. Han S.B., Bae E.Y., Lee J.W. et al. Clinical characteristics and antibiotic susceptibility of viridans streptococcal bacteremia in children with febrile neutropenia. *Infection* 2013;41(5):917–24.
32. Husain E., Whitehead S., Castell A. et al. Viridans streptococci bacteremia in children with malignancy: relevance of species identification and penicillin susceptibility. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):563–6.
33. Kennedy H.F., Gemmell C.G., Bagg J. et al. Antimicrobial susceptibility of blood culture isolates of viridans streptococci: relationship to a change in empirical antibiotic therapy in febrile neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(5):693–6.
34. Prabhu R.M., Piper K.E., Litzow M.R. et al. Emergence of quinolone resistance among viridans group streptococci isolated from the oropharynx of neutropenic peripheral blood stem cell transplant patients receiving quinolone antimicrobial prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(12): 832–8.
35. van Vliet M.J., Tissing W.J., Dun C.A. et al. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. *Clin Infect Dis* 2009;49(2):262–70.
36. Zwieler J., Lassl C., Hippe B. et al. Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting. *PLoS One* 2011;6(12):e28654.

Хронические лимфопролиферативные заболевания: когортное исследование выживаемости 310 пациентов (результат одноцентрового исследования и анализ литературных данных)

В.П. Поп, О.А. Рукавицын

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; 105229, Россия, Москва, Госпитальная площадь, 3

Контакты: Василий Петрович Поп vasilypop@mail.ru

Введение. Хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) являются распространенными онкогематологическими заболеваниями, сопровождающимися высоковариабельным клиническим течением, неодинаковым прогнозом и недостаточно изученной выживаемостью как одним из основных критериев длительной эффективности противоопухолевой терапии больных, особенно вне рамок клинических исследований.

Материалы и методы. В исследование включена когорта больных ХЛПЗ ($n = 310$), проходивших обследование и лечение в гематологическом центре ФГКУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» МО РФ за период с июня 2003 по сентябрь 2014 г. Диагноз конкретной нозологической формы верифицировали в соответствии с национальными и международными рекомендациями. Изучение исходов лечения проводилось на основе анализа общей выживаемости (ОВ) пациентов по методу Каплана–Майера.

Результаты и обсуждение. Большинство пациентов (в основном с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) — 75 %, или множественной миеломой (ММ) — 80,6 %) имели распространенную стадию заболевания (III–IV), а 20,3 % госпитализированных поступали в тяжелом состоянии (соматический статус по ECOG — 3–4). Значительная часть больных НХЛ и лимфомой Ходжкина (ЛХ) (38,3 %) имела большую опухолевую массу. При анализе выживаемости пациентов с ХЛПЗ медиана ОВ составила 81,1 мес. Вероятность 5-летней выживаемости всей группы пациентов от момента диагностики составила 62 %, а вероятность 10-летней выживаемости — 37 %. Самая короткая медиана ОВ была у больных ММ — 39 мес, а самая продолжительная — у пациентов с хроническим лимфолейкозом — 117,8 мес. При НХЛ медиана ОВ составила 68,1 мес, а при ЛХ — 99,3 мес. Сравнение выживаемости за 2 временных интервала (2003–2009 гг. и 2009–2014 гг.) выявило тенденцию к увеличению выживаемости для отдельных групп больных ХЛПЗ, что могло быть связано с применением таргетных препаратов и новых лечебных подходов.

Заключение. Выраженная эффективность новых препаратов при отдельных нозологических формах привела к возобновлению интереса к результатам терапии ХЛПЗ. В нашем исследовании большинство пациентов с ХЛПЗ имеют долгосрочную ОВ, однако влияние последующих линий терапии на ОВ требует дополнительного изучения. Эти результаты будут способствовать новым разработкам в области организации и планирования терапии, изменения терапевтической практики и индивидуализации лечения.

Ключевые слова: хронические лимфопролиферативные заболевания, общая выживаемость, неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, таргетная терапия

Chronic lymphoproliferative diseases: survival in cohort study of 310 patients (single-center study results and literature data)

V.P. Pop, O.A. Rukavitsyn

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Moscow;
3, Gospitalnaya sq., Moscow, Russia, 105229

Introduction. Chronic lymphoproliferative disease (CLPD) are common hematologic malignancies, accompanied by highly variable clinical course, different prognosis and understudied survival as one of the main criteria for long-term treatment efficacy, especially outside of clinical trials.

Materials and methods. Patients with CLPD ($n = 310$) treated in hematology center of Burdenko Main Military Clinical Hospital from June 2003 to September 2014 are included in the study. The diagnosis of specific nosology verified in accordance with national and international recommendations. Analysis of study outcomes was based on overall survival (OS) using the Kaplan–Meier method.

Results and discussion. Most patients (mainly with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) — 75 %, or multiple myeloma (MM) — 80.6 %) had advanced disease (III–IV), and 20.3 % admitted to the hospital in poor general condition (ECOG somatic status — 3–4). A significant proportion of patients (38.3 %) with NHL and Hodgkin lymphoma (HL) had a large tumor masses. Median of OS in patients with CLPD was 81.1 months. 5-year survival of total patients from time of diagnosis was 62 %, 10-year survival rate — 37 %. Patients with MM have shortest median of OS — 39 months, while patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) have the longest — 117.8 months. Median OS for NHL patients was 68.1 months, for HL patients — 99.3 months. When comparing survival for two time intervals (2003–2009 and 2009–2014), a tendency to increase the survival rate for certain groups of patients with CLPD was revealed, that could be due to target therapy and new therapeutic approaches.

Conclusion. New drug efficacy for certain diseases has led to renewed interest in the results of CLPD therapy. In our study, most CLPD patients have long-term OS, but the subsequent therapy lines influence on OS requires further study. These results will contribute to new developments in the organization and planning of therapy, changes in therapeutic practice and individualization of treatment.

Key words: chronic lymphoproliferative disorders, overall survival, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, target therapy

Введение

Хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) являются группой заболеваний, включающей в себя патологию, вызванную злокачественной трансформацией зрелых лимфоцитов, что приводит к инфильтрации лимфатических узлов и/или экстранодальных органов и сопровождается высоковариабельным клиническим течением и неодинаковым прогнозом. В эту группу объединяют лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), волосатоклеточный лейкоз, множественную миелому (ММ) и макроглобулинемию Вальденстрема. Основными объединяющими признаками ХЛПЗ являются сходные трансформирующие генетические события и вторичные мутации на пост-лимфобластном этапе дифференцировки лимфоцитов как основе лимфоогенеза, иммунодефицит и зависящие от опухолевой массы и стадии заболевания клинические проявления цитопении, а для В-клеточных неоплазий — также и определяющая роль В-клеточного рецептора (ВКР) в каскаде опухолевой пролиферации и новые эффективные возможности воздействия на его сигнальные пути [1].

В России заболеваемость ХЛПЗ в 2009 г. составляла 12 на 100 000, или 70 % всех злокачественных заболеваний лимфатической и кроветворной ткани [2]. Аналогичные показатели отмечаются и в США [3].

В течение нескольких последних десятилетий произошел значительный прогресс в понимании биологических особенностей [4, 5], уточнении классификации [6], определении прогностических признаков [7] и разработке лечебных подходов к терапии ХЛПЗ [8–13]. В качестве оценок эффективности терапии в исследованиях в онкологии и гематологии чаще всего, помимо противоопухолевого ответа и нежелательных побочных реакций, используются общая выживаемость (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ), а иногда — количество лет жизни с поправкой на качество жизни (QALY) [14]. На основе анализа показателей выживаемости можно получить важную информацию как для выявления наиболее эффективных методов лечения, так и для разработки новых видов терапии [15, 16]. Кроме того, изучение выживаемости способствует индивидуализации терапии с выявлением различных групп пациентов в зависимости от факторов прогноза, что приводит к целенаправленному совершенствованию организации лечебного процесса. ОВ является одним из основных критериев длительной эффективности противоопухолевой терапии больных, а также может иметь непосредственное отношение к экономической оценке лечения заболевания.

Этот показатель наиболее изучен в клинических исследованиях, в которые пациенты подбираются согласно критериям включения и исключения, а результаты этих исследований обычно лучше, чем в повседневной практике лечения больных с довольно часто встречающимися распространенными стадиями заболевания и другими факторами плохого прогноза. В то же время ОВ еще относительно редко применяется как для изучения реальных данных популяционных регистров злокачественных новообразований системы крови, так и для сравнительного анализа объективной эффективности лечения всей неселектированной когорты больных в специализированных отделениях онкогематологического профиля учреждений здравоохранения.

Цель работы — изучение новых возможностей для улучшения терапевтической практики в общей когорте больных ХЛПЗ в ФГКУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» МО РФ на основе результатов выживаемости как итоговой эффективности лечения.

Материалы и методы

В исследование включена когорта больных ХЛПЗ, проходивших обследование и лечение в гематологическом центре ФГКУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» МО РФ за период с июня 2003 по сентябрь 2014 г. Среди них выделяли больных НХЛ, ЛХ, ММ и ХЛЛ. Диагноз конкретной нозологической формы верифицировали на основании клинико-лабораторных, гистологических, иммуногистохимических и иммунохимических данных в соответствии с классификацией лимфатических опухолей ВОЗ от 2008 г. для НХЛ и ЛХ [17], а также с критериями Международной рабочей группы по миеломе [18], с модификациями [19]. Стадию ММ устанавливали также и по системе ISS [20]. Для стадирования пациентов с ХЛЛ применяли систему, предложенную на основе классификации К. Rai et al. (1975 г.) [21]. Больные получали лечение в соответствии с общепринятыми принципами противоопухолевой терапии и с учетом индивидуальных особенностей: цитостатическая терапия (включая высокодозную терапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при показании), консолидирующая лучевая терапия и сопроводительная терапия. Ответ на лечение в большинстве случаев оценивался с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии и/или позитронно-эмиссионной томографии с КТ (с учетом критериев В. Cheson et al., 2007) [22], а также иммунохимического исследования парапротеинов в сыворотке крови и моче для ММ (критерии Международной рабочей группы по миеломе) [23, 24].

Использовали критерии ответа на терапию ХЛЛ, рекомендуемые рабочей группой NCI-WG [9]. Результаты лечения большинства пациентов отслеживали в процессе повторных госпитализаций для проведения очередных циклов химиотерапии (ХТ) и контрольных обследований. Часто осуществляли телефонный контроль за самочувствием больного.

Изучение исходов лечения проводилось на основе анализа выживаемости пациентов. Выживаемость больных ХЛПЗ считали от даты установления диагноза согласно Приказу № 135 МЗ РФ «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра» от 1999 г. [25]. При изучении выживаемости проводилось сравнение показателей для первичных пациентов в 2 отчетных периодах: с июня 2003 по март 2009 г. и с апреля 2009 по сентябрь 2014 г. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel (2014 г.) и STATISTICA Ver. 6.0 (StatSoft, Inc). Для анализа выживаемости использован метод Каплана–Майера [26]. При построении кривых ОВ в расчет брали всех первичных больных ХЛПЗ; фактом выбытия (завершенный случай) считали смерть как от основного заболевания, так и от не связанной с ним причины. Цензурированием считали факт жизни больных, которые закончили наблюдаться в каждом рассматриваемом временном интервале. Статистические различия между группами пациентов оценивали с помощью log-rank теста.

Результаты

В анализ включено по 155 первичных больных с онкогематологическими заболеваниями (всего — 310) за период с июня 2003 по март 2009 г. и с апреля 2009 по сентябрь 2014 г. Основные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

В силу специфики контингента больных в ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко преобладали пациенты в возрасте до 60 лет (69,7 %), преимущественно — мужчины (78 %). Среди нозологических форм преобладали НХЛ, с тенденцией к увеличению числа больных во втором временном периоде (2009–2014 гг.) (табл. 2). Также возросло число пациентов с ММ, а с ЛХ — уменьшилось.

Обобщенные показатели выживаемости больных ХЛПЗ за весь период наблюдения (2003–2014 гг.) в зависимости от нозологических форм представлены в табл. 3.

Медиана выживаемости всей когорты пациентов с ХЛПЗ составила 81,1 мес (рис. 1). Вероятность 5-летней выживаемости составила 62 %, а 10-летней — 37 %.

Медиана наблюдения за 1-й группой больных (2003–2009 гг., $n = 155$) составила 29,9 мес, а за 2-й (2009–2014 гг., $n = 155$) — 26,8 мес. При сравнении выживаемости пациентов с ХЛПЗ в 2 временных интервалах различий не выявлено ($p = 0,28$), медиана ОВ в 1-й группе равнялась 77,8 мес, а во 2-й — 86,7 мес (рис. 2).

Таблица 1. Общие характеристики пациентов с ХЛПЗ

Характеристики	Пациенты ($n = 310$)
Возраст (лет)	
медиана	51
интервал	17–84
до 60 лет, n (%)	216 (69,7)
старше 60 лет, n (%)	94 (30,3)
Мужчины, n (%)	242 (78)
Женщины, n (%)	68 (22)
Нозологические формы, n (%)	
ХЛЛ	49 (15,8)
НХЛ	126 (40,7)
ЛХ	54 (17,4)
ММ	81 (26,1)
Стадия заболевания, n (%)	
начальная	108 (34,8)
распространенная	202 (65,2)
Соматический статус по ECOG, n (%)	
0–2	247 (79,7)
3–4	63 (20,3)
Большая опухолевая масса*, n (%)	69 (38,3)

* — для пациентов с НХЛ и ЛХ ($n = 180$).

Таблица 2. Структура пациентов с гемобластозами по нозологическим формам в 2 временных интервалах (2003–2014 гг.)

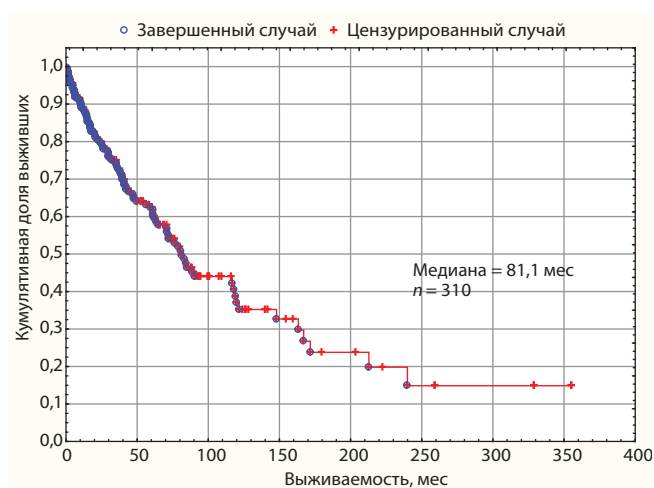
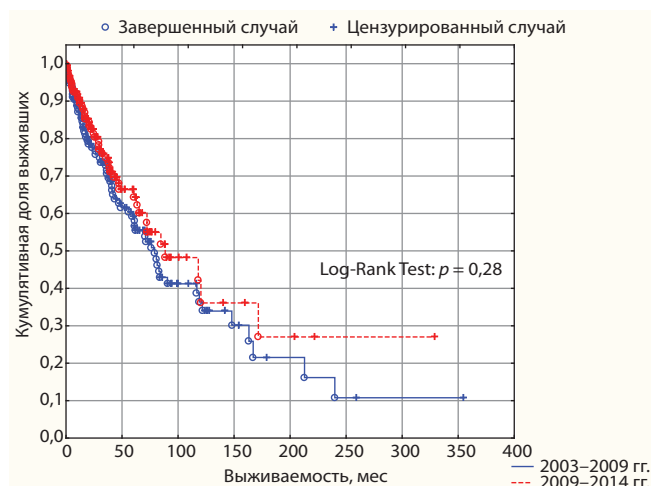
Нозологические формы	Абсолютное число, n		%	
	2003–2009 гг.	2009–2014 гг.	2003–2009 гг.	2009–2014 гг.
ХЛЛ	24	25	15,4	16,1
НХЛ	58	68	37,4	43,9
ЛХ	37	17	24	11
ММ	36	45	23,2	29
Всего	155	155	100	

На рис. 3–6 показаны кривые выживаемости пациентов с ХЛПЗ в сравнении за 2 временных интервала — 2003–2009 гг. и 2009–2014 гг.

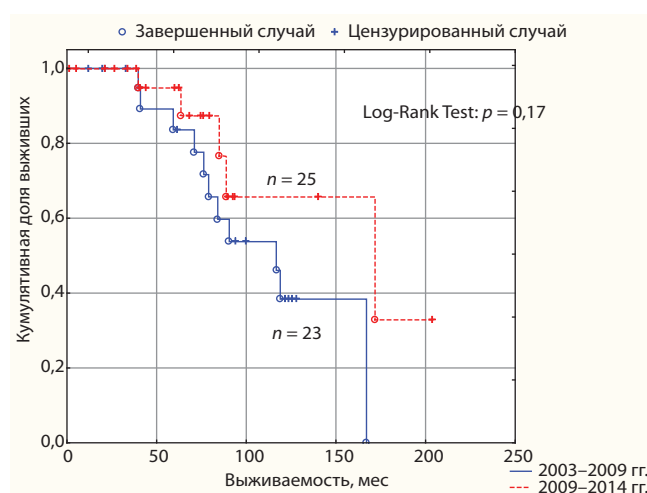
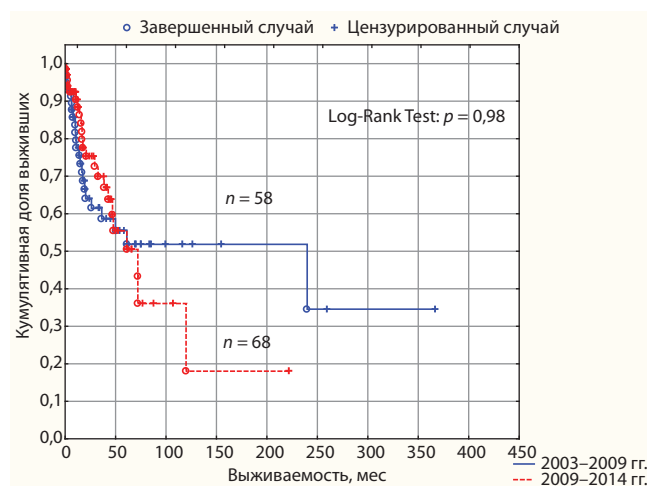
При изучении выживаемости пациентов в зависимости от нозологической формы мы выявили, что имеются статистические различия в ОВ в группах больных: преобладание, как и ожидалось, выжива-

Таблица 3. Показатели ОВ пациентов с ХЛЛЗ ($n = 310$)

Показатели выживаемости / нозологическая форма	ХЛЛ ($n = 48$)	НХЛ ($n = 126$)	ЛХ ($n = 54$)	ММ ($n = 81$)
Полные наблюдения, n (%)	16 (33,33)	46 (36,51)	10 (18,52)	39 (48,15)
Цензурированные наблюдения, n (%)	32 (66,67)	80 (63,49)	44 (81,48)	42 (51,85)
Интервал выживаемости, мес	1,3–204	0,4–367	1,6–329	0,8–213
Вероятность 5-летней выживаемости, %	88	52	80	38
Вероятность 10-летней выживаемости, %	44	39,5	37	18
Медиана выживаемости, мес	117,8	68,1	99,3	39

Рис. 1. ОВ пациентов с ХЛЛЗ с момента диагностики (2003–2014 гг., $n = 310$)Рис. 2. Сравнение ОВ пациентов с ХЛЛЗ (2003–2014 гг., $n = 310$)

емости при ХЛЛ по сравнению с НХЛ и ММ, а также больных ЛХ над больными НХЛ и ММ. Кроме того, оказалось, что отсутствуют статистические различия в выживаемости пациентов ХЛЛ и ЛХ, а также НХЛ и ММ (рис. 7).

Рис. 3. Сравнение выживаемости больных ХЛЛ (за 2 временных интервала, $n = 48$)Рис. 4. Сравнение выживаемости больных НХЛ (за 2 временных интервала, $n = 126$)

Обсуждение

ХЛЛЗ являются морфологически, иммунологически и клинически гетерогенными заболеваниями с различным клиническим исходом. Особенности биологических и молекулярных аномалий опухолевых клеток

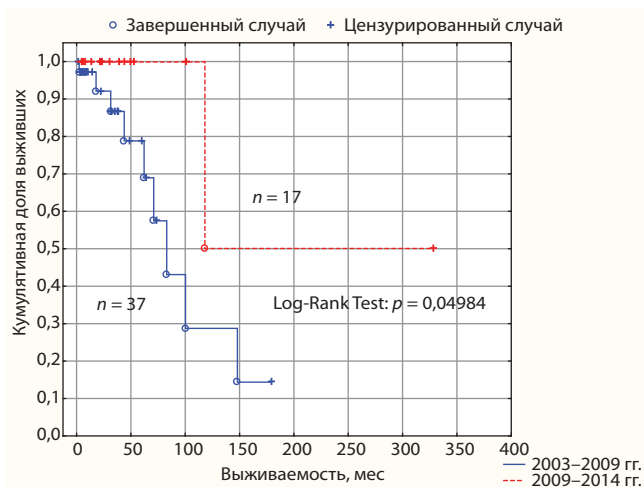


Рис. 5. Сравнение выживаемости больных ЛХ (за 2 временных интервала, $n = 54$)

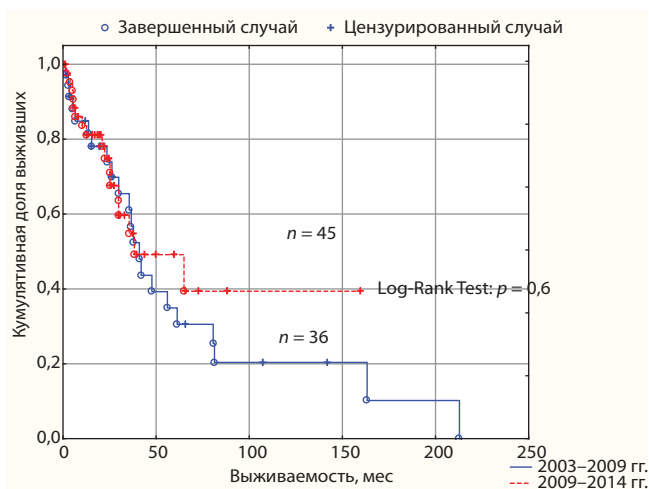


Рис. 6. Сравнение выживаемости больных ММ (за 2 временных интервала, $n = 81$)

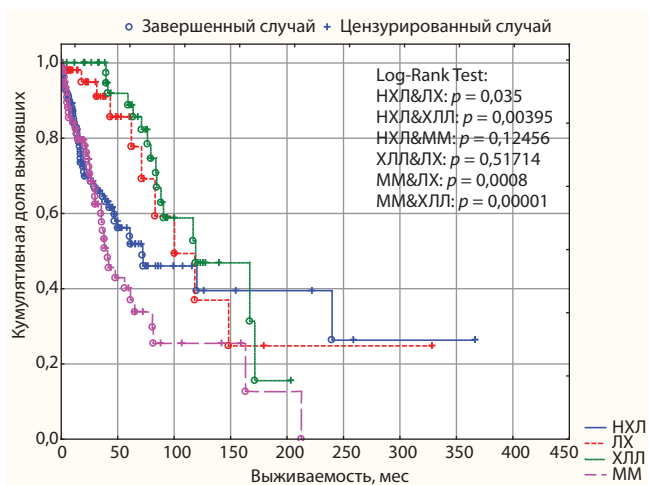


Рис. 7. ОВ пациентов с ХЛПЗ в зависимости от нозологической формы ($n = 310$)

при ХЛПЗ могут быть использованы для прогнозирования клинического исхода заболевания, а также для разработки таргетной лечебной стратегии [4, 6–8, 13, 28].

У многих пациентов на момент диагностики клиническая симптоматика может отсутствовать, а заболевание выявляется случайно при осмотре или рутинном клиническом исследовании крови, что во многом определяет тактику с минимальным лечебным вмешательством («наблюдай и жди»). Значительная группа больных ХЛПЗ манифестирует агрессивным течением с выраженной лимфаденопатией (включая синдромы сдавления окружающих органов), гепато- и спленомегалией, признаками системного поражения (В-симптомы, проявления костномозговой недостаточности и др.), инфекционными, аутоиммунными и другими жизнеугрожающими осложнениями, что требует срочного медицинского вмешательства с необходимостью назначения противоопухолевой терапии, нередко имеющей серьезные побочные эффекты, которые также могут ограничивать продолжительность жизни пациентов.

В нашем исследовании мы изучили ОВ как один из главных конечных показателей эффективности лечения онкогематологических больных. Когорта за 2 временных периода (с июня 2003 по март 2009 г. и с апреля 2009 по сентябрь 2014 г.) составила 310 пациентов. Несмотря на отсутствие достоверных статистических различий, отмечается тенденция к увеличению медианы ОВ. Так, среди больных во втором временном интервале (апрель 2009 г. – сентябрь 2014 г.) она была 86,7 мес, по сравнению с первым (77,8 мес). При этом следует отметить, что большинство больных с распространенной стадией заболевания (III–IV) в основном страдали НХЛ (75 %) или ММ (80,6 %). Практически каждый 5-й больной поступал на лечение в тяжелом состоянии (соматический статус по ECOG – 3–4), а значительная часть пациентов – 38,3 %, среди страдающих НХЛ и ЛХ, при поступлении имели большую опухолевую массу. Эти особенности ограничивали терапевтическую активность и определяли более частые тяжелые побочные эффекты лечения. Распространенные стадии ХЛПЗ и плохой соматический статус пациентов ухудшают группу риска, что значительно уменьшает их ОВ. Так, 5-летняя ОВ больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой низкого риска, согласно классическому Международному прогностическому индексу IPI (1993 г.) и современному NCCN-IPI (2014 г.), разработанному для оценки пациентов, получавших лечение с ритуксимабом, составляла 85 % и 91 %, а высокого – всего 39 % и 30 % соответственно [7, 27].

При сравнении выживаемости больных НХЛ в нашем исследовании, ОВ всей когорты, без выделения прогностических групп ($n = 126$), составила 68,1 мес, а за 2 временных интервала различий не отмечено. Вероятность 5-летней выживаемости была 52 %, что несколько ниже результатов других исследований. Так, по данным статистического регистра распространенности онкологических заболеваний SEER Национального института рака США за период с 2004 по 2010 г.

5-летняя выживаемость составила 69,3 % [28]. Одним из объяснений этому может быть различие в лекарственном обеспечении и небольшая выборка нашей когорты пациентов.

Среди больных ММ также значительно повышается риск смертности и прогрессирования при более высокой стадии R-ISS (пересмотренная классификация ISS — с учетом цитогенетических маркеров высокого риска и повышенного уровня лактатдегидрогеназы сыворотки (S. Oliva et al., 2014 г.)): при I стадии 5-летняя ОВ была 81 %, при II стадии — 62 %, а при III — всего 39 % [29].

В нашем исследовании больные ММ имели медиану ОВ 39 мес, что практически близко к значениям регистра SEER (США) за период с 2004 по 2010 г. — 44,9 % [30]. Во втором временном интервале наблюдения (апрель 2009 г. — сентябрь 2014 г.) различий в ОВ не отмечено. Это связано с тем, что в течение обоих периодов наблюдения все больные активной ММ, нуждающиеся в лечении, получали противоопухолевую терапию согласно 2–3-компонентным индукционным схемам с включением бортезомиба и других новых препаратов, выполнением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при наличии показаний и поддерживающее лечение бортезомибом, а в последнее время — и леналидомидом. Активная терапия ММ за последнее время способствует улучшению ОВ за счет появления в арсенале гематолога новых лекарственных препаратов для лечения рецидивов и рефрактерности, особенно у пожилых пациентов, например леналидомида и бендамустина, обладающих высокой эффективностью и приемлемой токсичностью [8, 31].

У пациентов с ХЛЛ и ЛХ, в отличие от больных НХЛ и ММ, на момент диагностики чаще выявляли начальные стадии заболевания (I–II) — 54,2 % и 54 % соответственно. Во 2-й группе больных (апрель 2009 г. — сентябрь 2014 г.) выявлена тенденция к улучшению ОВ при ХЛЛ без учета прогностических групп. Немецкая группа по изучению ХЛЛ в 2014 г. (N. Pflug et al., German CLL Study Group) предложила новый прогностический индекс на основе изучения 23 различных биомаркеров у 1223 пациентов с выделением 8 основных характеристик, влиявших на ОВ: del (17p), del (11q), тимидинкиназа и β_2 -микроглобулин сыворотки, мутационный статус *IGHV*, соматический статус по ECOG, мужской пол и возраст [32]. При этом 5-летняя ОВ значительно варьировала: у больных ХЛЛ низкой группы риска она составила 95,2 %, а при очень высоком риске — только 18,7 %.

В лечении ХЛЛ наступает эра, когда эффективность современных препаратов значительно увеличивает перспективы излечения заболевания, по сравнению с базисной терапией, включающей ритуксимаб, флударабин и циклофосфамид (R-FC), которая не подходит пожилым или больным с выраженной коморбидностью. При наличии противопоказаний

к флударабину оптимальной терапией является комбинация бендамустина с ритуксимабом (BR). По данным В. Eichhorst et al. (III фаза исследования CLL10, промежуточный анализ; 2013 г.), у больных с ранее не леченным активным ХЛЛ без del (17p) и с хорошим физическим состоянием при сравнении эффективности комбинаций R-FC ($n = 274$) и BR ($n = 273$), после медианы наблюдения 27,9 мес общий ответ (ОО) был одинаковым (97,8 %), при этом полный ответ (ПО) был выше в группе лечения R-FC (47,4 % против 38,1 %; $p = 0,03$), медиана БПВ не достигнута при лечении R-FC и составила 44,9 мес при терапии BR, а 2-летняя ОВ не отличалась в обеих группах (94,2 % против 95,8 %) [33].

В терапии ХЛЛ эффективны и новые моноклональные антитела к CD20, помимо химерного анти-CD20 антитела ритуксимаба. В 2014 г. показана высокая эффективность гуманизированного моноклонального антитела обинутузумаба (III фаза, исследование CLL11, преимущественно пожилые пациенты, $n = 781$) [34]. Оказалось, что обинутузумаб с хлорамбуцилом приводят к значительно большей частоте ПО и молекулярной ремиссии, чем ритуксимаб с хлорамбуцилом (20,7 % против 7,0 %). При этом по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом комбинация обинутузумаба с хлорамбуцилом приводила к достоверному улучшению ОВ, а ритуксимаба с хлорамбуцилом — нет, что нечасто бывает при изучении новых препаратов при ХЛЛ. На основе этого исследования обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом одобрен для лечения ранее не леченных первичных пациентов с ХЛЛ. Высокоэффективным и многообещающим препаратом оказался необратимый пероральный ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, который нарушает проведение активирующих сигналов через ВКР внутрь клетки ХЛЛ, вызывая, таким образом, апоптоз. При комбинации ибрутиниба с ритуксимабом (J. Burger et al., 2014 г.) у рефрактерных больных ОО составил 95 %, медиана БПВ (после медианы наблюдения 18 мес) составила 72 % для больных с del (17p) (или мутацией *p53*) и 84 % без del (17p) [35]. Поскольку в проведении активирующих сигналов в опухолевой клетке ХЛЛ через ВКР значительную роль играет δ -изоформа фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K δ), то новой возможностью таргетной терапии при ХЛЛ является ингибирование PI3K δ . R. Furman et al. (2014 г.) опубликовали результаты III фазы клинического исследования иделалисиба (CAL-101) — перорального ингибитора PI3K δ — в комбинации с ритуксимабом в сравнении с ритуксимабом и плацебо у рецидивирующих пожилых больных ХЛЛ с сопутствующими заболеваниями ($n = 220$) [36]. Медиана БПВ была 5,5 мес в группе с плацебо и не достигнута для участников с иделалисибом, а пациенты, получавшие иделалисиб, имели достоверно лучший ОО (81 % против 13 %) и одногодичную ОВ (92 % против 80 %). Пациенты с делецией 17p, мутацией *p53* или с немутированным ХЛЛ, принимавшие иделалисиб, имели

преимущество в ответе по сравнению с монотерапией ритуксимабом.

В нашей работе медиана ОВ при ЛХ составила 99,3 мес, а вероятность 5-летней выживаемости — 80 %, что согласуется с результатами других исследований. По данным статистического регистра распространенности онкологических заболеваний SEER Национального института рака США, за период с 2004 по 2010 г. 5-летняя выживаемость составила 85,3 % [37]. Согласно нашим данным, при исследовании ОВ в 2 временных интервалах выявлено достоверное увеличение выживаемости за период апрель 2009 г. — сентябрь 2014 г., в отличие от первого интервала (с июня 2003 по март 2009 г.). Однако во 2-й группе пациентов с ЛХ было существенно меньше, что могло повлиять на результат.

Так как опухолевые клетки Рид–Штернберга экспрессируют на поверхности антиген CD30, это стало поводом для создания таргетной терапии с применением брентуксимаба ведотина (SGN-35) — конъюгата анти-CD30 антитела с лекарственным средством, разрушающим микротрубочки, — монометилом ауристатина Е (ММАЕ или ведотина). Результаты II фазы исследования (A. Younes et al., 2012 г.) 102 рецидивирующих и первично рефрактерных (более 70 %) пациентов с ЛХ, которые получили много режимов ХТ (медиана — 4) и высокодозную ХТ (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), показали, что 75 % достигли объективного ответа после терапии брентуксимабом (в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 нед, до 16 циклов), включая 34 % ПО и 41 % частичных ответов [38].

Длительность ответа в среднем составила 6,7 мес (диапазон — 1,3–21,9 мес), а для достигших ПО — 20,5 мес. Медиана БПВ для всех пациентов составила 5,6 мес, после медианы наблюдения более 1,5 года у 31 пациента не отмечалось признаков болезни. Брентуксимаб ведотин официально одобрен в США и Европе для лечения пациентов с ЛХ, рецидивировавших после ВДХТ с ауто-ТГСК. В настоящее время проводится рандомизированное исследование III фазы по сравнению классической терапии ABVD с комбинацией брентуксимаба ведотина и AVD у первичных не леченных пациентов с распространенной ЛХ (исследование NCT01712490 на ClinicalTrials.gov).

Выраженная эффективность новых препаратов при отдельных нозологических формах привела к возобновлению интереса к результатам терапии ХЛПЗ. Для новых препаратов, регистрируемых на основе рандомизированных контролируемых исследований, характерно также наличие новых побочных эффектов, которые, хотя и менее значимы для пациентов, но заставляют осторожно оценивать ответ на лечение, а также обращать внимание на серьезные токсичные эффекты, которые могут оказывать влияние на ОВ [39].

Так, при терапии ибрутинибом, а также иделалисидом, в связи с воздействием на ВКР опухолевой

клетки ХЛЛ, может отмечаться длительный перераспределительный лимфоцитоз и синдром «пламенеющей» опухоли (tumor flare) на фоне хорошего нодулярного ответа на лечение [35, 36]. Для обинтузумаба наиболее характерны в качестве побочных эффектов инфузионные реакции и нейтропения [34]. Брентуксимаб наиболее часто вызывает периферическую нейропатию, а ибрутиниб — диарею и умеренную кровоточивость [38].

Непосредственной причиной смерти большинства умерших с ХЛПЗ, по нашим данным, было прогрессирование основного заболевания; летального исхода от побочных эффектов в фазе ремиссии не отмечено. Расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов при аутопсии не выявлено. Потенциально летальные побочные эффекты лечения (ХТ), которые могли повлиять на исход в фазе прогрессирования основного заболевания, были у 18 % умерших. В нашем предыдущем анализе влияния индукционной терапии на показатели выживаемости мы изучили группу из 132 пациентов с ХЛПЗ и показали, что резистентность к индукционной терапии (включая ВДХТ с ауто-ТГСК), отмечавшаяся у 22,7 % больных, значительно ухудшает ОВ [40]. Медиана ОВ у рефрактерных больных составила всего 10,2 мес, что значительно меньше медианы ОВ для всех остальных пациентов (71 мес).

Основными ограничениями этой работы были неоднородная выборка пациентов, значительная вариабельность выживаемости больных ХЛПЗ с отдельными нозологическими формами, различия в используемых методах лечения. Кроме того, в цели этой работы не входил отдельный анализ результатов лечения всей когорты больных после прогрессирования заболевания или неэффективности лечения, что не позволяет оценить влияние последующих линий терапии (нередко более эффективные препараты и методики) на ОВ.

Таким образом, при традиционных методах лечения ХЛПЗ остаются неизлечимыми заболеваниями, а потенциально излечивающая терапия с применением аллогенной или даже ауто-ТГСК подходит для меньшинства пациентов, молодого возраста с хорошим соматическим статусом и отсутствием значительных сопутствующих заболеваний. Дальнейшее развитие терапии ХЛПЗ основано на необходимости проведения идентификации биологических маркеров и факторов, связанных с лечением (рефрактерность, сильная предлеченность), для селекции пациентов с высоким риском неудачи лечения с целью более адресной (таргетной) терапии в связи с большим количеством побочных эффектов современного противоопухолевого лечения, которые могут оказывать негативное влияние на ОВ. Вне рамок клинического исследования, что наиболее часто встречается в практической медицине, от врача требуется индивидуальный подход с учетом значительного объема теоретических и экспериментальных знаний, претерпевающих

постоянное развитие. Для улучшения результатов практической деятельности целесообразно разрабатывать и обновлять национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХЛПЗ, а также создавать рациональные алгоритмы терапии ХЛПЗ [41–43].

Заключение

В нашем исследовании большинство больных ХЛПЗ имеют долгосрочную ОВ. При сравнении выживаемости за 2 временных интервала (2003–2009 гг. и 2009–2014 гг.) отмечены тенденции в увеличении выживаемости для отдельных групп пациентов с ХЛПЗ, что может быть связано как с применением

современных лекарственных препаратов и методов лечения, так и с индивидуализацией терапии. Эти результаты способствуют также необходимости новых разработок в области организации и планирования терапии и изменения терапевтической практики. Правильный выбор адекватного алгоритма лечения может быть сделан на основе анализа выживаемости гематологических больных. Следует разрабатывать практические прогностические модели при принятии решения о выборе агрессивной терапии у гематологических больных для своевременного распознавания возрастания рисков тяжелых осложнений, влияющих на исход, с целью их предотвращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fowler N., Davis E. Targeting B-cell receptor signaling: changing the paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:553–60.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3) (прил. 1). [Malignancies statistics in Russia and CIS countries in 2009. Eds.: Davydov M.I., Aksel E.M. *Vestnik RNC RAMN* = *Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2011;22(3) (Suppl.1). (In Russ.)].
3. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. *Cancer Statistics, 2014*. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29.
4. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood* 2013;122(23):3723–34.
5. Mikhael J.R., Dingli D., Roy V. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART). *Consensus Guidelines* 2013. *Mayo Clin Proc* 2013;88:360–76.
6. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48.
7. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123(6):837–42.
8. Ludwig H., Miguel J.S., Dimopoulos M.A. et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014;28(5):981–92.
9. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446–56.
10. Abramson J.S., Zelenetz A.D. Recent advances in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(5 Suppl):671–5.
11. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *JCO* 2014;32(27):3059–67.
12. Diefenbach C., Steidl C. New strategies in Hodgkin lymphoma: better risk profiling and novel treatments. *Clin Cancer Res* 2013;19(11):2797–803.
13. Eichenauer D.A., Engert A., André M. et al. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii70–5.
14. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 240 с. [Greenhalgh T. *The Basics of Evidence Based Medicine*. Trans. from English. M.: GEOTAR-MED, 2004. 240 pp. (In Russ.)].
15. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с. [Vlasov V.V. *Introduction to evidence-based medicine*. M.: Media Sfera, 2001. 392 pp. (In Russ.)].
16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с. [Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA*. M.: Media Sfera, 2002. 312 pp. (In Russ.)].
17. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC, Lyon, 2008. 439 p.
18. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *International Myeloma Working Group*. *Br J Haematol* 2003;121(5):749–57.
19. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(1):3–9.
20. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20.
21. Rai K.R., Savitsky A., Cronkite E.P. et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46(2):219–34.
22. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al.; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579–86.
23. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S. et al.; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467–73.
24. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., Durie B. et al.; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691–5.
25. «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра». Приказ МЗ РФ № 135 от 19 апреля 1999 г. 172 с. [“On Improving of the State Cancer Registry”. Order of the Ministry of Health of Russian Federation № 135; 19 April 1999. 172 pp. (In Russ.)].
26. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
27. 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.

28. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.
29. Oliva S., Caltagirone S., Passera R. et al. Revised international staging system (R-ISS): a new and simple prognostic assessment for multiple myeloma. EHA 2014 Congress Milan, abstr. S1289.
30. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
31. Kumar S.K., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28(5):1122–8.
32. Pflug N., Bahlo J., Shanafelt T.D. et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;124(1):49–62.
33. Eichhorst B., Fink A., Busch R. et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of The German CLL Study Group (GCLLSG). Program and abstracts of the 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7–10, 2013; New Orleans, Louisiana. Abstr. 526.
34. Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12):1101–10.
35. Burger J.A., Keating M.J., Wierda W.G. et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1090–9.
36. Furman R.R., Sharman J.P., Coutre S.E. et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370(11):997–1007.
37. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>.
38. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183–9.
39. Niraula S., Seruga B., Osana A. et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol* 2012;30(24):3012–9.
40. Поп В.П., Кучма Ю.М. Резистентность к индукционной терапии ухудшает общую выживаемость больных с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара и применение стационаро-замещающих технологий. Тезисы докладов научно-практической конференции. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2009. С. 204. [Pop V.P., Kuchma Yu.M. Resistance to induction therapy worsens the overall survival of patients with chronic lymphoproliferative disorders. Abstracts book of Russian Conference “Actual problems of specialized medical care in a hospital and use of hospital-replacing technologies”. М.: Burdenko Main Military Clinical Hospital, 2009, p. 204 (In Russ.)].
41. Wildes T.M., Goede V., Hamlin P. Personalizing therapy for older adults with lymphoid malignancies: options and obstacles. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e240–8.
42. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко. М.: MMA МедиаМедика, 2014. 128 с. [Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: prof. Poddubnaya I.V., prof. Savchenko V.G. М.: MMA MediaMedica, 2014. 128 pp. (In Russ.)].
43. Национальное руководство по гематологии. Под ред. О.А. Рукавицына (в печати). [Hematology National Guidance. Ed.: Rukavitsyn O.A. (in press). (In Russ)].

Применение плериксафора для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у доноров аллогенного трансплантата

Д.Н. Балашов¹, Е.Е. Курникова¹, М.А. Масчан¹, Ю.В. Скворцова¹, Л.Н. Шелихова¹,
П.Е. Трахтман¹, Е.В. Боякова¹, Е.В. Скоробогатова², Г.А. Новичкова¹, А.А. Масчан¹

¹ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва; 117513, Россия, Москва, Ленинский просп., 117

Контакты: Дмитрий Николаевич Балашов bala8@yandex.ru

Неудачная мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) перед процедурой цитафереза у доноров аллогенного трансплантата является фактором, негативно влияющим на клеточные характеристики полученного продукта и, как следствие, на результат проводимой терапии. Данное исследование посвящено изучению эффективности и безопасности применения плериксафора в качестве дополнительного альтернативного препарата для мобилизации ГСК при неудачной мобилизации с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Мобилизация ГСК у всех доноров производилась с помощью препарата Г-КСФ в течение 5 дней. Неэффективность такой тактики была констатирована у 17 доноров на 4-й день от начала мобилизации посредством Г-КСФ, в связи с чем всем донорам в данной когорте назначался плериксафор за 11–12 ч до цитафереза.

Данная тактика оказалась оправданной, так как случаев неэффективного применения плериксафора у здоровых доноров зарегистрировано не было, что позволило во всех случаях получить трансплантат с хорошими клеточными характеристиками. В исследовании также был продемонстрирован относительно безопасный профиль препарата, сравнимый с Г-КСФ.

Исходя из результатов проведенной работы, сделан вывод об эффективности и целесообразности применения плериксафора в качестве терапии «спасения» трансплантата при неэффективной мобилизации Г-КСФ.

Ключевые слова: плериксафор, Г-КСФ, аллогенная трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, мобилизация, альтернативная технология, донор, цитаферез, эффективность, безопасность, побочные эффекты

Use of plerixafor for hematopoietic stem cells mobilization in allograft donors

D.N. Balashov¹, E.E. Kurnikova¹, M.A. Maschan¹, Yu.V. Skvortsova¹, L.N. Shelikhova¹, P.E. Trakhtman¹,
E.V. Boyakova¹, E.V. Skorobogatova², G.A. Novichkova¹, A.A. Maschan¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev,
Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198;

²Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow; 117, Leninskiy ave., Moscow, Russia, 117513

Unsuccessful mobilization of hematopoietic stem cells (HSCs) before apheresis in allograft donor is a factor adversely affecting the characteristics of the obtained cell product and, as a consequence, the therapy outcome. This study investigates the efficacy and safety of plerixafor as an additional alternative drug for HSCs mobilization after unsuccessful mobilization using G-CSF.

Mobilization of HSC in all cases was performed using a preparation of G-CSF during 5 days. The ineffectiveness of this in 17 donors was revealed on the fourth day from the beginning of the mobilization, and therefore plerixafor was administered to all donors in this cohort 11–12 hours before cytapheeresis.

Use of plerixafor allowed obtaining a transplant with good cellular characteristics in all cases. Plerixafor safety profile comparable with G-CSF has also been demonstrated.

Based on the results of this study it was concluded about efficacy and feasibility of plerixafor as “rescue” therapy after unsuccessful mobilization with G-CSF.

Key words: plerixafor, G-CSF, allogeneic transplantation, hematopoietic stem cells, mobilization, alternative technology, donors, apheresis, efficacy, safety, side effects

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) стала стандартным методом терапии при целом ряде гематологических, онкологических, иммунологических заболеваний и редких врожденных синдромов.

Несмотря на то, что прогресс в развитии данной технологии очевиден, до сих пор остается нерешенным

целый ряд важных вопросов, в частности проблема заготовки клеточного продукта с адекватными характеристиками при неудачной мобилизации гемопоэтических предшественников у аллогенных доноров или реципиентов аутологичного трансплантата. Минимальным количеством, при котором можно рассчитывать на мультилинейное приживление и гемопоэти-

ческую реконституцию, принято считать дозу CD34⁺-клеток $\geq 2 \times 10^6$ /кг массы тела реципиента, хотя оптимальное количество, безусловно, выше и составляет $\geq 5 \times 10^6$ /кг [1].

Несмотря на то, что появление и коммерциализация гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ и ГМ-КСФ) в 80-х годах открыло новые перспективы в трансплантологии, вопрос полностью не снят.

Получение качественного трансплантата у здоровых доноров после мобилизации Г-КСФ в большинстве случаев не представляет серьезной проблемы, хотя и не исключает этого. Факторами риска неудачной мобилизации являются старший возраст донора, наличие диабета и низкий уровень тромбоцитов в периферической крови [2, 3].

Содержание CD34⁺-клеток в крови ≤ 20 /мкл после мобилизации является показателем, снижающим вероятность заготовки качественного продукта, от которого во многом зависит исход проводимой трансплантации. Это, безусловно, служит аргументом для изучения альтернативных эффективных методов мобилизации.

Важную роль в фиксации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) к строме костного мозга играют хемокиновый рецептор CXCR4, расположенный на поверхности клетки, и его лиганд — фактор стромальных клеток 1 α (SDF-1 α). Блокада CXCR4 и нарушение его взаимодействия с лигандом SDF-1 α лежит в основе активности плериксафора. Именно невозможность фиксации гемопоэтических предшественников к строме приводит в результате к увеличению их циркулирующего пула.

В I фазе исследования плериксафора, результаты которого опубликованы S. Devine et al. [4], было продемонстрировано, что при его подкожном применении происходит шестикратное увеличение циркулирующих CD34⁺-клеток у пациентов с множественной миеломой и неходжкинской лимфомой. Обнадеживающие предварительные данные легли в основу серии исследований, продемонстрировавших безопасность и эффективность препарата в данной когорте пациентов, в том числе в сочетании с Г-КСФ [5–7].

Однако возможность его использования для мобилизации CD34⁺-клеток у здоровых доноров для проведения аллогенной ТГСК также активно исследуется. С. Wolschke et al. [8] опубликовали данные об эффективности применения препарата на 4-й или 5-й день стимуляции Г-КСФ у родственных HLA-идентичных доноров. S. Devine et al. [9] исследовали возможность применения плериксафора в качестве единственного препарата (без сочетания с Г-КСФ) для мобилизации гемопоэтических клеток у доноров аллогенного трансплантата. Эффективность такой тактики была продемонстрирована в 92 % случаев. В этой же работе были даны качественные характеристики полученного продукта. В частности, несмотря на то что количество

CD34⁺-клеток в мобилизованном плериксафором трансплантате оказалось в 2–3 раза меньше, чем после Г-КСФ, сроки приживления и восстановления всех 3 линий гемопоэза, а также время иммунологической реконституции в обеих группах не отличались. По мнению S. Fruehauf et al. [10], это можно объяснить наличием в мобилизованном плериксафором продукте значительного количества менее зрелых CD34⁺-клеток, что и определяет возможность эффективного использования такого трансплантата, несмотря на меньшее содержание в нем CD34⁺-клеток.

Интересным также стало наблюдение о значительно большем содержании CD34⁺-клеток в продукте после применения плериксафора по сравнению с Г-КСФ-мобилизованным трансплантатом, что, вопреки ожиданиям, не отражается, по данным S. Fruehauf et al. [10], на частоте и тяжести развития реакции «трансплантат против хозяина». Значительно меньшая поляризация Т-лимфоцитов, а также появление в продукте большого количества Т-регуляторных клеток при использовании плериксафора является сегодня единственным объяснением такого наблюдения [11].

Интерес к плериксафору как к альтернативному препарату для мобилизации ГСК в настоящее время чрезвычайно велик, что и стало поводом для изучения его эффективности и безопасности у здоровых доноров ГСК периферической крови для аллогенной трансплантации.

Материалы и методы

С февраля 2009 по март 2014 г. плериксафор (Mozobil®, “Sanofi”) использовался в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для сбора ГСК периферической крови у 17 доноров аллогенного трансплантата ГСК периферической крови. Решение о необходимости назначения данного препарата принималось только после констатации неудачной попытки мобилизации с помощью Г-КСФ.

В соответствии с принятым в клинике протоколом, мобилизация ГСК у доноров производилась посредством Г-КСФ в дозе 8–12 мг/кг подкожно 1 раз в день в течение 5 дней. Эффективность протокола оценивалась на основании определения уровня CD34⁺-клеток в крови донора на 4-й день от начала мобилизации Г-КСФ. Достаточным считался уровень CD34⁺-клеток ≥ 20 /мкл крови. Заготовка клеток производилась на 5-й день через 2–3 ч после последней инъекции Г-КСФ на автоматических сепараторах CobeSpectra или CobeOptia (Terumo BCT) со стандартным программным обеспечением.

В случае если уровень CD34⁺-клеток был < 20 /мкл, введение препарата Г-КСФ продолжалось, однако за 11–12 ч до запланированного цитафереза назначался плериксафор. Для оценки эффективности назначения плериксафора перед началом заготовки проводился контрольный подсчет количества CD34⁺-клеток в периферической крови донора.

После окончания сеанса цитафереза в полученном продукте оценивалось количество $CD34^+$ -клеток и при необходимости принималось решение о дополнительной процедуре цитафереза, которая осуществлялась на следующий день после повторного введения плериксафора и Г-КСФ.

Результаты

С февраля 2009 по май 2014 г. было выполнено 90 аферезов ГСК периферической крови в связи с необходимостью выполнения аллогенной родственной или гаплоидентичной трансплантации. В 17 (18,8 %) случаях мобилизация с помощью Г-КСФ была признана неэффективной, что и послужило основанием для дополнительной мобилизации с помощью плериксафора.

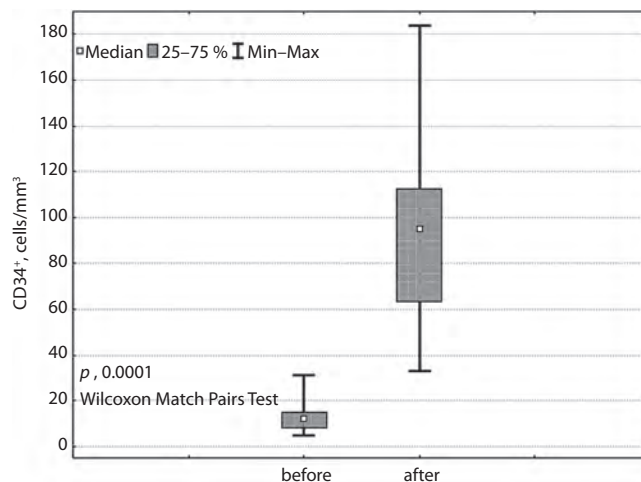
Таким образом, в исследуемую группу вошли 17 доноров (мужчин — 3, женщин — 14) в возрасте от 25 до 49 лет (медиана — 39). Уровень $CD34^+$ -клеток в крови доноров перед назначением плериксафора в данной когорте составил 4,7–31,2/мкл (медиана — 12,5/мкл). Решение об использовании альтернативного метода мобилизации в 2 случаях было принято несмотря на то, что уровень $CD34^+$ -клеток (28,3/мкл и 31,2/мкл) превышал пороговое значение и был > 20 /мкл; оно было связано с необходимостью заготовки большего количества клеток, с учетом предполагаемых потерь во время манипуляций с трансплантатом.

В соответствии с протоколом, плериксафор вводился однократно за 11–12 ч до цитафереза в дозе 0,24 мкг/кг, за исключением 2 доноров, получивших препарат в дозах 0,12 мкг/кг и 0,13 мкг/кг из-за его отсутствия в клинике в достаточном количестве.

Уровень $CD34^+$ -клеток в периферической крови перед цитаферезом составил 33,2–183,7/мкл (медиана — 95,1/мкл) (рисунок). Абсолютное количество $CD34^+$ -клеток в продукте цитафереза варьировало от 259×10^6 до 770×10^6 (медиана — 475×10^6 клеток). Вынужденная (незапланированная) редукция дозы плериксафора (0,12 мкг/кг и 0,13 мкг/кг) у 2 пациентов не повлияла на эффективность мобилизации; уровень $CD34^+$ -клеток в крови у этих доноров перед цитаферезом (108/мкл и 136/мкл) и количество заготовленных $CD34^+$ -клеток ($555,4 \times 10^6$ и $475,6 \times 10^6$) были высокими и не отличались от показателей, полученных при применении плериксафора в дозе 0,24 мкг/кг.

Случаев неэффективного применения плериксафора у здоровых доноров не зарегистрировано.

В связи со значительным весом реципиентов и необходимостью увеличения клеточных характеристик аллогенного трансплантата, 2 (11,7 %) из 17 доноров была проведена дополнительная стимуляция плериксафором и повторная процедура цитафереза. У первого донора уровень $CD34^+$ -клеток в крови перед вторым цитаферезом (71,6/мкл) был выше, чем перед первой процедурой (63,1/мкл). У второго донора, напротив,



Количество $CD34^+$ -клеток на 4-й день применения Г-КСФ (before) и после применения плериксафора (after) в группе здоровых доноров с неудачной мобилизацией ГСК посредством Г-КСФ

после повторного применения плериксафора содержание $CD34^+$ -клеток в крови сократилось более чем в 4 раза (42,6/мкл) по сравнению с первым днем мобилизации (183,7/мкл).

Побочные эффекты, ассоциированные с применением плериксафора, зарегистрированы у 6 (35 %) доноров из 17: разжижение стула — у 4, в 1 случае это сочеталось с онемением лица, а в другом — с ощущением нехватки воздуха; у одного из доноров была зарегистрирована выраженная инфильтрация и болезненность в области инъекции плериксафора; еще в 1 случае — онемение лица без каких-либо других нежелательных реакций.

Обсуждение

Основной задачей для изучения альтернативных методов мобилизации ГСК является необходимость получения трансплантата с адекватными клеточными характеристиками. Качество заготовленного продукта является одним из аргументов в пользу эффективного проведения трансплантации и удачного исхода проводимой терапии.

В связи с тем, что в нашем исследовании плериксафор применялся у всех доноров с плохим ответом на Г-КСФ, мы не можем провести анализ стоимости проводимого лечения и оценить исходы в сравнении со случаями применения трансплантата после неудачной мобилизации.

Уже на стадии заготовки клеток неудачная мобилизация, как правило, приводит к значительным расходам, связанным с необходимостью проведения нескольких процедур цитафереза и дополнительной лабораторной оценкой качества продукта. Использование трансплантата с неудовлетворительными клеточными характеристиками, как правило, ведет к отсроченному приживлению трансплантата, т.е. к пролонгации периода аплазии кроветворения, а нередко и к длительной гипопункции трансплантата.

Данная ситуация нередко способствует увеличению риска развития тяжелых инфекционных осложнений и потребности в компонентах крови. Это, в свою очередь, ведет к интенсификации терапии и удлинению периода пребывания в условиях специализированного стационара.

Кроме того, современные подходы к проведению ТГСК все чаще предполагают проведение целого ряда манипуляций с заготовленным продуктом, в частности, селекции и/или деплеции отдельных субпопуляций клеток с чрезвычайно тонкой «настройкой» клеточного состава трансплантата. Для достижения желаемого результата используется каскад лабораторных методов, что нередко приводит к потере части трансплантата, что обуславливает необходимость заготовки избыточного количества гемопоэтических клеток.

Выводы

Учитывая вышеизложенное, адекватные клеточные характеристики трансплантата являются фактором, не только снижающим стоимость терапии, но также влияющим на выполнимость используемых

протоколов и, как следствие, на результат проводимой трансплантации.

Оценивая побочные эффекты терапии плериксафором, можно сделать вывод о его относительной безопасности, тем более что частота побочных эффектов при использовании Г-КСФ достаточно велика. По данным J. McCullough et al. [12], у здоровых доноров она достигает 76 % (мышечные боли — 37–68 %, головная боль — 15–26 %, сильная слабость — 21 %, тошнота — 3–6 % и сонливость — 0–10 %). Частота побочных эффектов после применения плериксафора в нашем исследовании не является значительной.

Исходя из результатов проведенной нами работы, можно сделать вывод не только об эффективности применения плериксафора, но и о целесообразности его использования в качестве терапии «спасения» трансплантата при неэффективной мобилизации Г-КСФ, что позволяет в достаточной мере планировать получение качественного трансплантата, а, соответственно, и уменьшать дополнительные риски для пациента и контролировать стоимость проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hopman R.K., DiPersio J.F. Advances in stem cell mobilization. *Blood Reviews* 2014;28:31–40.
2. Kuittinen T., Nousiainen T., Halonen P. et al. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(9):907–12.
3. Ferraro F., Lymperi S., Méndez-Ferrer S. et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. *Sci Transl Med* 2011;3(104):article 104ra101.
4. Devine S.M., Flomenberg N., Vesole D.H. et al. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004;22:1095–102.
5. Flomenberg N., Devine S.M., Dipersio J.F. et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005;106:1867–74.
6. Fowler C.J., Dunn A., Hayes-Lattin B. et al. Rescue from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): an institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:909–17.
7. Sinha S., Gastineau D., Micallef I. et al. Predicting PBSC harvest failure using circulating CD34 levels: developing target-based cutoff points for early intervention. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(7):943–9.
8. Wolschke C., von Pein U., Klyuchnikov E. et al. Plerixafor (AMD3100) in combination with filgrastim for mobilization of peripheral blood stem cells by HLA-identical sibling donor in setting of allogeneic stem cell transplantation. *EBMT Meeting* 2013, London. P. 702.
9. Devine S.M., Vij R., Rettig M. et al. Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist of the CXCR4/SDF-1 interaction. *Blood* 2008;112:990–8.
10. Fruehauf S., Veldwijk M.R., Seeger T. et al. A combination of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor mobilizes more primitive peripheral blood progenitor cells than G-CSF alone: results of a European phase II study. *Cytotherapy* 2009;11:992–1001.
11. Fruehauf S. Current clinical indication for plerixafor. *Transfus Med Hemother* 2013;40:246–50.
12. McCullough J., Clay M., Herr G. et al. Effects of granulocyte-colony-stimulating factor on potential normal granulocyte donors. *Transfusion* 1999;39(10):1136–40.

Исследование циркулирующей опухолевой ДНК (жидкая биопсия). Перспективы использования в онкологии

Н.В. Жуков^{1,2}, А.Р. Зарецкий^{1,3}, С.А. Лукьянов^{1,3}, С.А. Румянцев^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

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

Современный набор исследовательских методик позволяет изучать опухоль практически на любом уровне: экспрессия белков, нарушения в структуре ДНК, РНК, эпигенетические изменения, активность сигнальных путей, микроокружение, взаимодействие с иммунной системой и т. д. Однако образцы опухоли, на основании которых проводятся эти исследования, получают так же, как и 100 лет назад — путем выполнения биопсии опухолевых очагов перед началом лечения. С учетом имеющихся данных о наличии внутриопухолевой гетерогенности, а также изменении опухоли в процессе лечения, это может быть одним из факторов, замедляющих получение необходимых знаний о биологии опухолей. Согласно результатам исследований, анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) позволяет надеяться на преодоление ключевых недостатков, характерных для рутинной биопсии. Одним из ключевых преимуществ анализа цОДНК является возможность более комплексного изучения опухоли при сохранении высокого уровня специфичности, практически не уступающего рутинной биопсии. Чувствительность определения цОДНК продолжает нарастать благодаря разработке новых технологий ее анализа. Изучение цОДНК может дать прорывные результаты в области понимания молекулярной гетерогенности опухолей, развития резистентности к противоопухолевой терапии и способов ее преодоления, скрининга и ряде других ключевых направлений современной онкологии.

Ключевые слова: циркулирующая опухолевая ДНК, жидкая биопсия, секвенирование, метилирование, злокачественные опухоли, внутриопухолевая гетерогенность

Circulating tumor DNA detection (liquid biopsy): prospects in oncology

N.V. Zhukov^{1,2}, A.R. Zaretskiy^{1,3}, S.A. Lukyanov^{1,3}, S.A. Rumyantsev^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Ostrovityanova st., Moscow, Russia, 117997;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198;

³M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow; 16/10, Miklukho-Maklaya st., Moscow, Russia, 117198

Modern research techniques allows tumor studying in almost any level: protein expression, structural changes of DNA, RNA, epigenetic changes, activity of signaling pathways, microenvironment, interaction with the immune system, etc. However, tumor samples are obtained as 100 years ago — by tumor biopsy prior to treatment. Based on available data about intratumoral heterogeneity and tumor changes during treatment, it may be one of the factors braking to obtain required information of tumor biology. According to study, the analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) allows to hope to overcome the key limitations of routine biopsy. One of the key benefits of ctDNA analysis is the ability to a more comprehensive tumor investigation, while maintaining a high level of specificity, almost as well as a routine biopsy. Detection sensitivity of ctDNA continues to increase due to the development of new technology. The study of ctDNA may lead to breakthrough results in understanding of tumors molecular heterogeneity, development of resistance to anticancer therapy and ways to overcome it, screening and a number of other key areas of modern oncology.

Key words: circulating tumor DNA, liquid biopsy, sequencing, methylation, malignant tumors, intratumoral heterogeneity

Введение

За предыдущие 20 лет онкологи получили в свое распоряжение невиданный доселе инструментарий для исследования опухолей. Еще совсем недавно мы могли изучать опухоль лишь с помощью микроскопа и ограниченного набора иммуногистохимических тестов. Современный набор исследовательских методик позволяет оценить ее практически на любом

уровне: экспрессия белков, нарушения в структуре ДНК, РНК, эпигенетические изменения, активность сигнальных путей, микроокружение, взаимодействие с иммунной системой и т. д. Программы цифровой обработки данных уже сейчас позволяют интегрировать полученные при использовании различных методик результаты и даже моделировать происходящие процессы *in silico* (компьютерное мо-

делирование без проведения «биологического» эксперимента).

Благодаря данным, полученным в рамках этих исследований, значимо расширился набор доступных противоопухолевых препаратов, многие из которых в настоящее время создаются целенаправленно — под конкретную «мишень», выявленную при исследовании опухолевых клеток. Появились не просто новые препараты, а новые классы лекарств — блокаторы сигнальных путей, антиангиогенная и эпигенетическая терапия, противоопухолевые моноклональные антитела, иммунопрепараты с новым, никогда ранее не использовавшимся механизмом действия.

Однако при всем многообразии «инструментов» реальных прорывов в области противоопухолевой терапии за последние годы оказалось не так уж и много. Несмотря на накопленную теоретическую базу в области биологии опухоли и появившуюся возможность целенаправленного создания противоопухолевых лекарств, частота неудачных попыток их внедрения в клиническую практику остается почти такой же, как и в эпоху «эмпирической» химиотерапии — менее 10 % препаратов с многообещающими теоретическими предпосылками эффективности проходят этап клинических испытаний и выходят в практику. И даже если новый препарат преодолевает этот барьер и демонстрирует «приемлемую» для регистрации эффективность, то выигрыш от его использования (по сравнению с ранее существовавшей терапией) зачастую измеряется увеличением медианы выживаемости на несколько месяцев или 5–10 % прибавкой в 5-летней выживаемости. Отдельные исключения — препараты, действительно изменившие прогноз ряда заболеваний (иматиниб, трастузумаб, ритуксимаб, ипилимумаб, полностью транс-ретиноевая кислота и т.д.), лишь подтверждают это правило — их высокая эффективность до момента клинических испытаний оставалась все такой же «неожиданной» (теоретические предпосылки их эффективности не были более весомыми, чем у препаратов, не показавших достаточной эффективности в процессе исследований).

Причин подобной ситуации может быть много. Но одной из них, по нашему мнению, является то, что образцы опухоли, на основании которых проводится ее исследование, мы получаем так же, как и 100 лет назад.

Уже имея однозначные доказательства наличия внутриопухолевой гетерогенности [1, 2], понимая возможность клональной эволюции опухоли [3, 4] и ее изменения под воздействием противоопухолевой терапии [5, 6], мы пытаемся изучать опухоль на основе небольшого образца (биоптата), полученного из одного очага до начала лечения или в момент прогрессирования.

Подход к изучению опухолей с использованием материала, полученного при рутинной биопсии, страдает значимыми «врожденными» недостатками, ос-

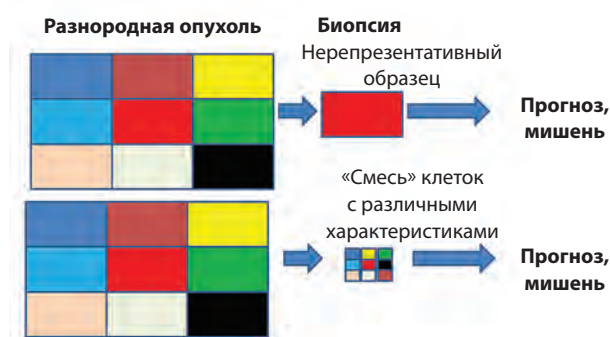


Рис. 1. Возможные причины нерепрезентативности биопсии

новным из которых является то, что случайным образом выбранный фрагмент опухоли (первичной или метастаза) может не отражать всего многообразия, обусловленного внутриопухолевой гетерогенностью. Но даже в случае, если удастся получить репрезентативный образец опухолевой ткани, клон опухоли, отвечающий за резистентность к выбранной терапии, может быть крайне мал на момент начала лечения (рис. 1).

Образец опухолевой ткани при рутинной биопсии получается в фиксированной временной точке (перед началом лечения и/или на момент прогрессирования), и изменения, происходящие в опухоли в процессе естественной эволюции или на фоне противоопухолевой терапии, не могут быть адекватно оценены в динамике. При этом за прогрессию (рецидив) болезни может отвечать минорная на момент начала терапии или развернутого клинического прогрессирования (рецидива) популяция опухолевых клеток. Логично предположить, что если в результате проведения терапии удастся добиться выраженного противоопухолевого эффекта, то до ее начала основная масса опухоли была представлена клетками, чувствительными к использовавшимся препаратам. Гибелью этих клеток и обусловлен клинический эффект — значительное (вплоть до полной регрессии) сокращение опухолевой массы. Однако даже достижение полной регрессии клинически определяемых очагов далеко не всегда обозначает излечение. Очевидно, что рецидив или прогрессирование после ранее достигнутого эффекта обусловлены наличием резистентного клона, который существовал на момент начала терапии или возник в процессе ее проведения. За резистентность этого клона отвечают характеристики, скорее всего отсутствовавшие в клетках, не переживших терапию (в противном случае гибели этих клеток не произошло бы и клинический эффект достигнут бы не был). Однако на момент первичной биопсии клеток, несущих признаки, отвечающие за резистентность, было крайне мало (при наличии исходно резистентного клона) или они отсутствовали вовсе (при вторичной резистентности, возникающей в процессе лечения). В связи с этим шанс на то, что клетки, несущие признаки, отвечающие за развитие резистентности, попадут в биоптат,

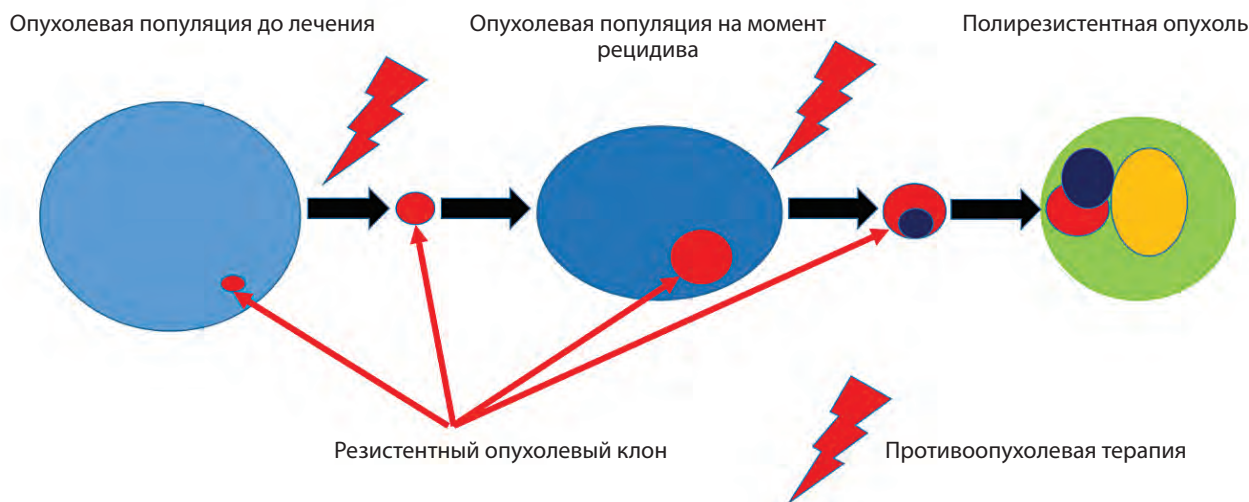


Рис. 2. Возможные причины неудач выявления резистентного опухолевого клона при рутинной биопсии

полученный до начала терапии, невелик. Даже если они будут присутствовать в исходном образце, в связи с малочисленностью их ключевые характеристики могут быть не выявлены (восприняты как «шум» на фоне гораздо более часто встречающихся в опухоли aberrаций). На момент же рецидива популяция опухолевых клеток опять может быть весьма разнородна, и клон, обусловивший резистентность к терапии, вновь будет представлен меньшинством клеток. Это косвенно подтверждается тем, что даже у некоторых больных с рецидивом заболевания может быть достигнута ремиссия (хотя и непродолжительная) при проведении терапии [7], аналогичной терапии первой линии (т. е. большая часть опухолевых клеток даже в случае рецидива опять не будет обладать признаками, обусловившими развитие резистентности) (рис. 2).

Проблему оценки репрезентативной опухолевой популяции отчасти можно считать решенной лишь в отношении «жидких» гемобластозов (лейкозы), при которых большинство опухолевых клеток присутствуют в периферической крови и костном мозге, получение образцов которых на любом из этапов лечения не представляет больших технических проблем. Более того, методики определения минимальной остаточной болезни (МОБ) позволяют выявлять наличие опухолевых клеток даже на этапе максимальной редукции их количества в процессе терапии. При других видах злокачественных новообразований возможность получения полноценной информации об опухолевой популяции и ее видоизменении в процессе терапии до недавнего времени отсутствовала. Одним из методов, позволяющих надеяться на решение этой проблемы для больных с солидными опухолями и гемобластозами, для которых нехарактерно присутствие опухолевых клеток в периферической крови, является определение циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). ЦоДНК представляет собой фрагменты ДНК погибших опухолевых клеток, попавшие в сис-

темный кровоток. Большинство фрагментов цоДНК состоит из 180–200 пар оснований, что свидетельствует о том, что они чаще возникают в процессе апоптоза, однако выделяется цоДНК и из клеток, подвергшихся некрозу [8].

Свободно циркулирующие фрагменты опухолевой ДНК потенциально позволяют получить гораздо более полную информацию о генетических характеристиках опухоли. Они могут быть как измерены количественно (для определения истинного объема опухолевой массы, ее динамики в процессе лечения), так и оценены качественно — в идеальной ситуации являясь «отпечатками пальцев» всей опухоли, а не ее отдельного фрагмента. Несмотря на то, что «представительство» ДНК из различных очагов может быть неодинаковым, данная методика представляется весьма перспективным инструментом для изучения опухолей.

Фрагменты свободно циркулирующей (вне клеточной фракции) ДНК впервые были обнаружены Mandel и Metais [9] в 1948 г. и до недавнего времени наиболее успешно использовались для диагностики генетически обусловленных заболеваний плода [10, 11]. Именно эти исследования положили начало разработке и клиническому применению инструментов поиска циркулирующей в крови ДНК, качественно отличающейся от соматической ДНК организма «хозяина».

В целом, пациенты со злокачественными опухолями имеют более высокое содержание циркулирующей ДНК, чем здоровые люди, что обусловлено дополнительным поступлением в кровоток фрагментов ДНК, выделяющихся из опухолевых клеток [12–14]. Количество цоДНК зависит от опухолевой массы в организме пациента — с увеличением объема опухоли одновременно нарастает и количество опухолевых клеток, подвергшихся апоптозу и некрозу, что в свою очередь увеличивает количество цоДНК. Кроме объема опухолевой массы, количество выделяемой в кро-

воток цоДНК может зависеть от гистологического типа опухоли, размера опухолевых очагов и их васкуляризации. Увеличению количества цоДНК способствуют и особенности утилизации погибших опухолевых клеток: если при физиологической гибели нормальных клеток организма продукты их распада поглощаются и перерабатываются фагоцитами, то в опухолевой ткани процесс фагоцитоза менее эффективен, в связи с чем происходит накопление клеточного детрита, выделяющего опухолевую ДНК в циркуляцию [15]. Доля опухолевой ДНК в общем количестве циркулирующей ДНК может составлять от 0,01 до 90 % [16].

Однако, несмотря на привлекательность использования цоДНК в онкологии, этому длительное время препятствовало отсутствие эффективных и надежных методов выделения цоДНК среди общей циркулирующей ДНК пациента и методик количественного подсчета цоДНК.

Для выделения цоДНК среди общего пула свободной циркулирующей ДНК (опухолевого и неопухолевого происхождения) требовалась разработка методик определения во фрагментах циркулирующей ДНК специфичных для опухоли мутаций, не присутствующих в остальных клетках организма. Поскольку соматические мутации, наблюдающиеся в опухоли, наиболее часто представлены точечной заменой нуклеотидов, задача не могла быть решена до разработки методов, позволяющих эффективно и, что немаловажно, относительно недорого выявлять эти изменения генетического материала. В настоящее время такие методики стали доступны, что дает возможность использовать точечные мутации в качестве маркера, эффективно выделяющего цоДНК из общего пула циркулирующей ДНК организма. При использовании ранних методик секвенирования удавалось выявлять цоДНК лишь у пациентов с очень большой опухолевой массой (и, соответственно, значительным количеством цоДНК) [16, 17]. В настоящее время исследование цоДНК в онкологии значительно упростилось за счет разработки новых цифровых технологий, позволяющих выявлять цоДНК даже при крайне малом ее содержании. Благодаря этому во многом изменилась и «тональность» статей, посвященных диагностической и исследовательской ценности цоДНК. До появления новых технологий секвенирования и анализа данных даже сам факт выявления цоДНК представлял техническую проблему — ее удавалось выявить лишь у 30–50 % больных с распространенными (метастатическими) опухолями и крайне редко — при локализованном процессе [18–20]. В связи с этим некоторыми авторами информативность анализа цоДНК оценивалась даже ниже, чем ценность оценки циркулирующих опухолевых клеток [21]. Однако современные цифровые технологии, обладающие крайне высокой чувствительностью, позволили решить эту технологическую проблему — при их использовании мутации, выявляе-

мые в опухолевой ткани, практически во всех случаях удается выявить в цоДНК, а сама цоДНК выделяется практически у всех пациентов [22]. Использование секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) позволяет выявлять даже редкие мутации при небольшом содержании цоДНК [23, 24].

Современные методики позволяют определять в цоДНК не только точечные мутации, но и комплексные aberrации с изменениями количества (амплификация, делеция, анеуплоидия) или последовательности (транслокации, инверсии) больших фрагментов ДНК. С этой целью разработаны 2 новых метода, основанные на персонализированном анализе реаранжировки окончаний (personalized analysis of rearranged ends, PARE) и цифровом кариотипировании [25–28]. Чувствительность этих методов крайне высока, что позволяет выявлять цоДНК при ее содержании в циркулирующей ДНК организма менее 0,001 % [23, 25]. В случае изначального определения в опухолевой ткани реаранжировки ДНК могут отслеживаться в цоДНК так же, как и точечные мутации. Более того, этот подход может использоваться и для поиска заранее неизвестных изменений. К примеру, амплификация HER2/neu (ERBB2) или реаранжировка ALK могут быть определены в крови без потребности получения образцов опухолевой ткани при помощи рутинной биопсии [29]. Основным недостатком этих методик является их высокая цена. Несколько недавно опубликованных исследований свидетельствуют о том, что изменения в метилировании опухолевого генома так же могут определяться в цоДНК, а уровень метилирования цоДНК будет соответствовать уровню метилирования в опухоли [30, 31]. Однако специфичность определения метилированной цоДНК ниже, чем определение генетических aberrаций в цоДНК. Метилирование не является опухоль-специфичным процессом, а эпигенетическая регуляция, присутствующая в опухоли, может наблюдаться и в нормальных тканях (т.е. одни и те же гены могут быть гиперметилированы как в опухоли, так и за ее пределами) [32]. Однако даже с этими поправками изменения метилирования цоДНК могут оказаться полезным маркером динамических изменений, происходящих в опухоли. Несмотря на низкую специфичность, чувствительность определения метилирования цоДНК значительно выше, особенно при ранних стадиях заболевания, так как эпигенетические изменения часто являются более ранними событиями в процессе канцерогенеза. Это делает исследование метилирования цоДНК потенциально привлекательным в отношении дальнейшего использования в качестве скринингового теста.

Таким образом, на настоящий момент в цоДНК могут быть оценены практически любые изменения генетического материала, которые ранее могли быть исследованы лишь при изучении материала, полученного при рутинной биопсии опухоли. Однако в отличие от обычной биопсии исследование цоДНК позво-

ляет оценить весь спектр генетических аберраций, имеющихся в опухоли (вне зависимости от внутри-опухолевой гетерогенности), так как в кровоток попадают фрагменты из всех опухолевых очагов, находящихся в организме [29, 33]. В связи с этим анализ цоДНК может рассматриваться как «тотальная» жидкая биопсия опухоли.

Количественное определение циркулирующей опухолевой ДНК

В настоящее время существуют 2 подхода к определению цоДНК для ее использования в качестве биомаркера опухоли. При одном из них изначально определяются генетические аберрации, присутствующие в опухоли пациента (т. е. требуется предварительное проведение рутинной биопсии), после чего среди циркулирующей ДНК ищутся фрагменты, содержащие выявленные в биоптате опухоли генетические изменения. При использовании такого подхода выявленные при биопсии аберрации служат маркером, позволяющим выделять цоДНК из общего пула циркулирующей ДНК [16]. При альтернативном подходе с этой же целью используют заранее определенный набор мутаций, характерных для данного типа опухолей без предварительного анализа опухолевой ткани конкретного пациента [34, 35]. Однако в обоих случаях цоДНК оценивается количественно (в абсолютном количестве мутантных фрагментов и/или по соотношению мутантных фрагментов и всей циркулирующей ДНК организма).

При наличии отдаленных метастазов (большой опухолевой массе) выявить цоДНК удастся практически у всех больных, т. е. чувствительность метода приближается к 100 % [16, 22]. Однако чувствительность зависит от биологических особенностей опухоли, особенностей организма больного и технологических факторов, связанных с методикой определения. В наибольшей степени чувствительность метода зависит от объема опухолевой массы. При ранних стадиях заболевания или ограниченном метастатическом поражении количество цоДНК значительно ниже, что требует применения более чувствительных методик во избежание ложноотрицательных результатов [17]. При использовании полимеразной цепной реакции чувствительность метода технологически ограничена частотой ошибки ДНК-полимеразы, которая обычно составляет 0,01 %. При меньшем относительном содержании цоДНК среди всей циркулирующей ДНК крови результат исследования считается отрицательным [36]. Новые технологии, например NGS, обладают более высокой чувствительностью [24, 37], что крайне важно, так как ложно-негативные результаты, особенно когда результаты анализа используются для принятия решения относительно тактики лечения, могут приводить к серьезным негативным последствиям.

Потенциальной областью клинического применения «количественной» жидкой биопсии может стать ее использование для оценки объема опухолевой массы (как исходно, так и в динамике — на фоне лечения). В настоящее время для этого используются различные методы визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование и т. д.), оценивающие размер определяемых опухолевых очагов, и некоторые белковые маркеры (простатический специфический антиген, раково-эмбриональный антиген, хорионический гонадотропин, различные раковые антигены — СА125, СА15.3, СА19.9 и т. д.). Однако оценка объема опухолевой массы при помощи методов визуализации сложна (особенно при множественных очагах поражения), сопряжена с множественными ограничениями, связанными с технической возможностью оценки размера опухолевых очагов, их конфигурацией, определением границы с окружающими тканями. Еще большую проблему представляет оценка динамики опухолевого процесса в случае, если происходит изменение конфигурации очагов (например, распад опухолевых конгломератов) или изменение их характеристик (плотности, границы очагов и т. д.) [38–40]. Для многих опухолей не выявлены белковые биомаркеры, а существующие не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, их уровень может изменяться по причинам, отличным от динамики опухолевого процесса. Многие биомаркеры присутствуют в циркуляции недели и месяцы, что делает их «ответ» на изменение опухолевой массы отсроченным [41–43]. Кроме того, большинство белковых биомаркеров в определенном количестве синтезируются и нормальными клетками организма, т. е. их уровень никогда не будет равен нулю, что не позволяет использовать их для контроля МОБ. Кроме того, и визуализирующие методы, и белковые маркеры обладают достаточно большой инерцией — их реакция на реальные изменения, происходящие в опухоли, всегда запаздывает. В ряде случаев изменения размеров опухоли при достижении противоопухолевого эффекта, приводящего к значимому продлению жизни или даже излечению, может вовсе не происходить (например, при лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей или некоторых видов лимфом).

Использование цоДНК в качестве метода мониторинга объема опухолевой массы имеет ряд потенциальных преимуществ перед существующими в настоящий момент методами. В отличие от белковых маркеров, цоДНК имеет относительно короткий период полужизни в крови (примерно 2 ч), что позволяет оценивать динамику опухолевой массы через несколько часов после ее реального изменения, а не спустя недели или месяцы [16]. Кроме того, цоДНК — крайне специфичный метод оценки, так как выявляет соматические мутации, присутствующие

только в опухоли и не характерные для других клеток организма, что исключает наличие ложноположительных результатов.

Ряд предварительных исследований при раке толстой кишки, молочной железы, колоректальном раке и меланоме подтвердили, что цоДНК может с успехом использоваться в качестве суррогатного маркера объема опухолевой массы. При прогрессировании заболевания наблюдался резкий рост уровня цоДНК и, наоборот, при достижении противоопухолевого эффекта (или успешном удалении опухолевых очагов) происходило резкое снижение ее уровня [16, 34, 35, 44]. Подобный подход может быть использован в клинике в ситуациях, когда методы визуализации или исследование белковых опухолевых маркеров не дают однозначного ответа о динамике процесса (стабилизация, смешанный ответ, сомнение в жизнеспособности остаточной опухоли). Потенциально определение динамики уровня цоДНК может использоваться и для более быстрого решения вопроса о модификации терапии (не дожидаясь месяцев и недель для объективной оценки изменений опухолевой массы). Может использоваться цоДНК и для исходного определения опухолевой массы с целью более точной стратификации пациентов на группы риска, так как в отличие от методов визуализации цоДНК «учитывает» и наличие опухолевых клеток, рассеянных в организме без формирования очагов.

Однако более практически значимой областью применения количественного определения цоДНК на современном этапе является выявление МОБ после хирургического или лекарственного лечения с куративной целью. Хирургическое удаление первичной опухоли само по себе (без дополнительной системной терапии) излечивает достаточно большую долю больных с ранними стадиями рака молочной железы, толстой кишки, легкого, мягкотканых сарком и остеогенной саркомы. Однако у части пациентов удаление видимых проявлений опухоли не приводит к излечению, что обусловлено наличием микрометастазов, которые без выполнения дополнительного системного лечения приводят к развитию рецидива. Именно эта подгруппа больных и выигрывает от проведения дополнительного (адъювантного) системного лечения, в то время как пациенты, не имеющие микрометастазов, получают от дополнительного системного лечения лишь токсичность. Однако до настоящего времени нет эффективных методов исследований, позволяющих выявить среди больных, подвергшихся радикальному хирургическому лечению, тех, кто действительно излечен (и, соответственно, не требует дополнительной терапии), и отличить их от пациентов, у которых сохраняется МОБ. Имеющиеся в настоящее время прогностические признаки (в том числе основанные и на генетическом тестировании опухоли) позволяют оценить лишь риск рецидива среди группы больных, но не в состоянии ответить на вопрос о на-

личии микрометастазов у конкретного пациента [45]. В связи с этим адъювантную терапию получают большинство больных. Схожая ситуация наблюдается и при использовании куративной химиотерапии при герминогенных опухолях, некоторых лимфомах и солидных опухолях в педиатрии. Достижение полной клинической ремиссии не гарантирует отсутствие рецидива, и в ряде случаев пациенты подвергаются дополнительной, более агрессивной терапии, основываясь не на факте подтвержденного наличия МОБ, а исходя из риска развития рецидива на основании весьма неточных прогностических факторов.

В связи с вышеперечисленными особенностями (высокая специфичность, быстрое изменение концентрации при изменении объема опухоли) определение цоДНК после проведенного куративного хирургического лечения (окончания стандартной куративной химиотерапии) является весьма привлекательным маркером наличия МОБ.

Весьма обнадеживающие результаты были получены при использовании цоДНК для определения МОБ у больных раком толстой кишки, подвергнутых потенциально куративному хирургическому лечению [16]. Мутационный профиль определялся в резецированной первичной опухоли, и эта персонализированная «подпись» опухоли использовалась для определения цоДНК после резекции. У всех пациентов, имевших определяемые уровни цоДНК после резекции, в течение 2–5 лет развились рецидивы, в то время как ни у одного из пациентов, не имевших цоДНК после резекции опухоли, при сопоставимых сроках наблюдения рецидива отмечено не было. Другое независимое проведенное исследование, в котором в качестве маркера цоДНК использовалось наличие мутации в гене *KRAS*, показало значимую корреляцию между сохраняющимся после куративной резекции опухоли уровнем цоДНК в крови и рецидивом колоректального рака [46].

Таким образом, как минимум на примере колоректального рака показана высокая диагностическая ценность цоДНК в отношении выявления МОБ и предсказания рецидива после хирургического лечения с куративной целью. Наиболее вероятно, что в будущих исследованиях послеоперационного уровня цоДНК все же будут использовать именно персонализированные наборы, специфичные для конкретного пациента, так как генетические aberrации в опухолях одного гистологического типа могут быть достаточно разнообразны, что может негативно отразиться на чувствительности и специфичности тестов с ограниченным количеством наиболее характерных генетических изменений. Применение подобных методик может помочь в решении вопроса о необходимости проведения дополнительного лечения после потенциально куративных операций или модификации лечения у больных, получающих потенциально куративное лекарственное лечение.

Исследование циркулирующей опухолевой ДНК для мониторинга развития резистентности и изучения внутриопухолевой гетерогенности

Возникновение резистентности к ранее эффективной терапии наиболее часто обусловлено приобретением опухолью дополнительных генетических аберраций или изменением баланса сигнальных путей, отвечающих за жизнедеятельность опухоли. Эти же механизмы (в случае, если они присутствовали в опухолевых клетках исходно) отвечают за первичную резистентность заболевания. В настоящее время для выявления механизмов резистентности к терапии наиболее часто используют экспериментальные модели (клеточные линии или ксенографты), что во многом обусловлено трудностью получения необходимого количества образцов опухолевой ткани от пациента в процессе лечения. Даже если пациент участвует в клинических исследованиях, то по техническим и этическим причинам образец опухолевой ткани чаще всего может быть получен лишь только перед началом лечения и, значительно реже, в момент прогрессирования заболевания. Кроме того, рутинной биопсии может быть подвергнуто лишь ограниченное количество опухолевых очагов. При наличии образцов опухоли, полученных до лечения и на момент прогрессирования, молекулярные исследования могут быть использованы для обнаружения различий между ними. Однако это может позволить выявить резистентный клон лишь в случае, если он является доминирующим в образце, взятом для исследования после прогрессирования (см. рис. 2).

Имеющиеся в настоящее время исследования свидетельствуют о том, что цоДНК может быть эффективно использована для выявления резистентных клонов опухоли, возникающих в процессе терапии. Генетическая основа развития вторичной резистентности к различным таргетным препаратам была описана при некоторых солидных опухолях [47, 48] и гемобластозах [49]. Потенциально определение в цоДНК известных мутаций, отвечающих за резистентность к таргетной терапии, может быть использовано для мониторинга в процессе лечения для своевременного изменения терапии.

Так, относительно недавно были выявлены механизмы развития приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы эпидермального фактора роста (EGFR). Примерно у 50 % больных резистентность к препаратам из этой группы (гефитинибу и эрлотинибу) развивается за счет возникновения мутации T790M, отвечающей за синтез модифицированного варианта EGFR [29, 48]. Мутация в остатке 790 приводит к повышению аффинности EGFR к аденозинтрифосфату (АТФ), что позволяет АТФ вытеснить анти-EGFR-препараты из связи с рецептором. Эти данные изначально были получены при изучении рутинных биопсий опухолей пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование после

ранее эффективной анти-EGFR-терапии. В последующем было показано, что данная мутация может быть успешно обнаружена в цоДНК, что явилось первым примером того, что развитие резистентности солидных опухолей к терапии может быть выявлено по анализу крови без проведения рутинной биопсии [50]. Аналогично, вторичная резистентность к моноклональным антителам против EGFR (цетуксимаб и панитумумаб) ассоциируется с развитием мутации KRAS и амплификации MET. Как показали исследования, обнаружение KRAS-мутированных вариантов среди цоДНК может предшествовать клиническому прогрессированию на месяцы. Другим открытием этих исследований явилось то, что за развитие резистентности у одного пациента могут отвечать множественные приобретенные в процессе лечения мутации, которые также могут быть выявлены при анализе цоДНК [33, 51].

Приведенные выше исследования основывались на поиске уже известных специфических мутаций, отвечающих за развитие резистентности к определенным препаратам. Весьма вероятно, что будущие исследования по использованию цоДНК для мониторинга клональной эволюции опухолей и резистентности к противоопухолевой терапии будут лишены этих недостатков и позволят проводить полноценный поиск, не ограниченный небольшим набором известных мутаций. В небольшом исследовании Murtaza et al. была показана принципиальная возможность использования цоДНК для полного секвенирования опухолевого экзема и наблюдения за его эволюцией в процессе лечения рака молочной железы, яичников и легкого [29]. Анализ цоДНК позволил оценить весь спектр генетических аберраций, имеющихся в опухолях пациентов, а также динамические изменения мутационного профиля в процессе лечения. При увеличении спектра доступных противоопухолевых препаратов с направленным механизмом действия понимание механизмов приобретенной резистентности и возможность их мониторинга «в реальном времени» могут быть использованы для упреждающего изменения терапии до развития клинически определяемого прогрессирования заболевания.

Заключение

Согласно результатам имеющихся на настоящий момент исследований, анализ цоДНК позволяет надеяться на преодоление ключевых недостатков, характерных для рутинной биопсии. Одним из принципиальных преимуществ анализа цоДНК является возможность более комплексного изучения опухоли (без поправки на внутриопухолевую гетерогенность) при сохранении высокой специфичности, практически не уступающей рутинной биопсии. Благодаря разработке новых технологий чувствительность определения цоДНК продолжает увеличиваться, что позволяет использовать этот метод у больных с неболь-

шой опухолевой массой (в том числе и для изучения МОБ). Изучение цодНК может дать прорывные результаты в понимании молекулярной гетерогенности опухолей, механизмов развития резистентности к противоопухолевой терапии и способов ее преодоления, ранней диагностики злокачественных ново-

образований и ряде других направлений современной онкологии.

Благодарности

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 14-35-00 105.

ЛИТЕРАТУРА

- Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883–92.
- Taniguchi K., Okami J., Kodama K. et al. Intratumor heterogeneity of epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer and its correlation to the response to gefitinib. *Cancer sci* 2008;99(5):929–35.
- Greaves M., Maley C.C. Clonal evolution in cancer. *Nature* 2012;481(7381):306–13.
- Campbell L.L., Polyak K. Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution? *Cell Cycle* 2007;6(19):2332–8.
- Desai J., Shankar S., Heinrich M.C. et al. Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(18 Pt 1):5398–405.
- Wärde mann E., Merkelbach-Bruse S., Pauls K. et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clinical Cancer Res* 2006;12(6):1743–9.
- Raetz E.A., Borowitz M.J., Devidas M. et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3971–8.
- Jahr S., Hentze H., Englisch S. et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001;61(4):1659–65.
- Mandel P., Metais P. Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme. *C R Seances Soc Biol Fil* 1948;142(3–4):241–3.
- Lo Y.M.D., Hjelm N.M., Fidler C. et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998;339(24):1734–8.
- Papageorgiou E.A., Karagrigoriou A., Tsaliki E. et al. Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21. *Nat Med* 2011;17(4):510–3.
- Schwarzenbach H., Müller V., Milde-Langosch K. et al. Evaluation of cell-free tumor DNA and RNA in patients with breast cancer and benign breast disease. *Mol BioSystems* 2011;7(10):2848–54.
- Hashad D., Sorour A., Ghazal A., Talaat I. Free circulating tumor DNA as a diagnostic marker for breast cancer. *J Clin Lab Anal* 2012;26(6):467–72.
- Delgado P.O., Alves B.C., Gehrke F.S. et al. Characterization of cell-free circulating DNA in plasma in patients with prostate cancer. *Tumor Biol* 2013;34(2):983–6.
- Stroun M., Lyautey J., Lederrey C. et al. About the possible origin and mechanism of circulating DNA: Apoptosis and active DNA release. *Clin Chim Acta* 2001;313(1–2):139–42.
- Diehl F., Schmidt K., Choti M.A. et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2007;14(9):985–90.
- Diehl F., Li M., Dressman D. et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(45):16368–73.
- Daniotti M., Vallacchi V., Rivoltini L. et al. Detection of mutated BRAFV600E variant in circulating DNA of stage III–IV melanoma patients. *Int J Cancer* 2007;120(11):2439–44.
- Morgan S.R., Whiteley J., Donald E. et al. Comparison of KRAS mutation assessment in tumor DNA and circulating free DNA in plasma and serum samples. *Clin Med Insights Pathol* 2012;5:15–22.
- Kimura H., Kasahara K., Kawaiishi M. et al. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in serum as a predictor of the response to gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(13):3915–21.
- Punnoose E.A., Atwal S., Liu W. et al. Evaluation of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in non-small cell lung cancer: Association with clinical endpoints in a phase II clinical trial of pertuzumab and erlotinib. *Clin Cancer Res* 2012;18(8):2391–401.
- Higgins M.J., Jelovac D., Barnathan E. et al. Detection of tumor PIK3CA status in metastatic breast cancer using peripheral blood. *Clin Cancer Res* 2012;18(12):3462–9.
- Leary R.J., Kinde I., Diehl F. et al. Development of personalized tumor biomarkers using massively parallel sequencing. *Sci Transl Med* 2010;2(20):20ra14.
- Kinde I., Wu J., Papadopoulos N. et al. Detection and quantification of rare mutations with massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(23):9530–5.
- Leary R.J., Sausen M., Kinde I. et al. Detection of chromosomal alterations in the circulation of cancer patients with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med* 2012;4(162):162ra154.
- Chan K.C.A., Jiang P., Zheng Y.W. et al. Cancer genome scanning in plasma: detection of tumor-associated copy number aberrations, single-nucleotide variants, and tumoral heterogeneity by massively parallel sequencing. *Clin Chemistry* 2013;59(1):211–24.
- McBride D.J., Orpana A.K., Sotiriou C. et al. Use of cancer-specific genomic rearrangements to quantify disease burden in plasma from patients with solid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(11):1062–9.
- Beck J., Urvovitz H.B., Mitchell W.M., Schütz E. Next generation sequencing of serum circulating nucleic acids from patients with invasive ductal breast cancer reveals differences to healthy and nonmalignant controls. *Mol Cancer Res* 2010;8(3):335–42.
- Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W. et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature* 2013;497(7447):108–12.
- Bailey V.J., Keeley B.P., Zhang Y. et al. Enzymatic Incorporation of Multiple Dyes for Increased Sensitivity in QD–FRET Sensing for DNA Methylation Detection. *ChemBiochem* 2010;11(1):71–4.
- Weaver K.D., Grossman S.A., Herman J.G. Methylated tumor-specific DNA as a plasma biomarker in patients with glioma. *Cancer Invest* 2006;24(1):35–40.
- Li M., Chen W.D., Papadopoulos N. et al. Sensitive digital quantification of DNA methylation in clinical samples. *Nat Biotechnol* 2009;27(9):858–63.
- Diaz L.A. Jr, Williams R.T., Wu J. et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 2012;486(7404):537–40.
- Dawson S.J., Rosenfeld N., Caldas C. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368(13):1199–209.
- Forshe T., Murtaza M., Parkinson C. et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med* 2012;4(136):136ra68.

36. Li M., Diehl F., Dressman D. et al. BEAMing up for detection and quantification of rare sequence variants. *Nat Met* 2006;3(2):95–7.
37. Thomas R.K., Nickerson E., Simons J.F. et al. Sensitive mutation detection in heterogeneous cancer specimens by massively parallel picoliter reactor sequencing. *Nat Med* 2006;12(7):852–5.
38. Wahl R.L., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M.A. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122S–50S.
39. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
40. Benjamin R.S., Choi H., Macapinlac H.A. et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1760–4.
41. Riedinger J.M., Wafflard J., Ricolleau G. et al. CA 125 half-life and CA 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. *Ann Oncol* 2006;17(8):1234–8.
42. Yoshimasu T., Maebeya S., Suzuma T. et al. Disappearance curves for tumor markers after resection of intrathoracic malignancies. *Int J Biol Markers* 1998;14(2):99–105.
43. Ito K., Hibi K., Ando H. et al. Usefulness of analytical CEA doubling time and half-life time for overlooked synchronous metastases in colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32(2):54–8.
44. Shinozaki M., O'Day S.J., Kitago M. et al. Utility of circulating B-RAF DNA mutation in serum for monitoring melanoma patients receiving biochemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(7):2068–74.
45. Goncalves R., Bose R. Using multigene tests to select treatment for early-stage breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(2):174–82.
46. Mouliere F., Robert B., Arnau Peyrotte E. et al. High fragmentation characterizes tumor-derived circulating DNA. *PLoS One* 2011;6(9):e23418.
47. Antonescu C.R., Besmer P., Guo T. et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005;11(11):4182–90.
48. Pao W., Miller V.A., Politi K.A. et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2(3):e73.
49. Branford S., Rudzki Z., Walsh S. et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003;102(1):276–83.
50. Taniguchi K., Uchida J., Nishino K. et al. Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2011;17(24):7808–15.
51. Misale S., Yaeger R., Hobor S. et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 2012;486(7404):532–6.

Сравнение морфофункциональных свойств тромбоцитов в зависимости от различных способов процессинга

О.В. Карпова¹, И.В. Образцов¹, П.Е. Трахтман¹, А.А. Игнатова¹, М.А. Пантелеев^{1,4,5}, С.А. Румянцев¹⁻³

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

117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Долгопрудный; 141700, Россия, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9;

⁴ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва; 119991, Россия, Москва, ул. Косыгина, 4;

⁵ГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Оксана Викторовна Карпова ovk_67@mail.ru

На сегодняшний день предложены различные технологии заготовки и обработки концентратов тромбоцитов (КТ), направленные на достижение максимальной эффективности трансфузий и минимизацию рисков посттрансфузионных реакций. Однако данные по влиянию различных подходов к процессингу КТ на морфофункциональные характеристики тромбоцитов и, как следствие, на клиническую эффективность трансфузий неоднозначны.

В работе проанализировано влияние применения добавочного раствора при заготовке и использования методов инактивации патогенов (рентгеновское облучение, облучение ультрафиолетом после фотосенсибилизации рибофлавином) на морфологические и функциональные параметры тромбоцитов в КТ.

Полученные данные позволяют оптимизировать технологию заготовки и обработки КТ для достижения большей эффективности трансфузионной терапии.

Ключевые слова: концентрат тромбоцитов, добавочный раствор, плазма, инактивация патогенов, рибофлавин, ультрафиолет

Comparison of platelets characteristics according to various processing methods

O.V. Karpova¹, I.V. Obraztsov¹, P.E. Trakhtman¹, A.A. Ignatova¹, M.A. Panteleev^{1,4,5}, S.A. Rumyantsev¹⁻³

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Ostrovityanova st., Moscow, Russia, 117997;

³Moscow Institute of Physics and Technology State University; 9, Institutskiy per., Dolgoprudnyi, Moscow Oblast, Russia, 141700;

⁴Theoretical Problems Center of Physical and Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow; 4, Kosygina st., Moscow, Russia, 119991;

⁵M.V. Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie gory, Moscow, Russia, 119991

To date different techniques of platelet concentrates (PC) preparation and processing are proposed to achieve the best efficiency of transfusions and to minimize the risks post-transfusion reactions. However, data on the impact of different approaches to PC preparation and processing on morphological and functional characteristics of platelets and, as a consequence, the clinical efficacy of transfusions is controversial.

In this paper we analyzed the impact of the platelet storage solution and different methods of pathogen inactivation (X-rays, UV-irradiation after photosensitization with riboflavin) on morphological and functional parameters of platelets.

Our findings allow optimizing the technology of preparation and processing of PC to achieve greater effectiveness of transfusion therapy.

Key words: platelet concentrate, platelet storage solution, plasma, pathogen inactivation, riboflavin, ultraviolet

Введение

Постоянной задачей клинической трансфузиологии является оптимизация и совершенствование технологии заготовки и обработки компонентов крови для обеспечения максимально качественной гемотрансфузионной поддержки [1, 4] и минимизации риска посттрансфузионных реакций.

Процессинг аферезных концентратов тромбоцитов (АКТ) с пониженным содержанием плазмы можно

рассматривать как один из способов заготовки компонентов крови с целью уменьшения частоты трансфузионных реакций, связанных с биоактивными компонентами плазмы.

В последнее десятилетие на фоне роста числа заместительных трансфузий [2, 12, 14, 28] все больший интерес представляет заготовка концентратов тромбоцитов (КТ) с применением добавочных растворов (ДР) с целью снижения вероятности развития негемолити-

ческих посттрансфузионных реакций. Кроме того, использование ДР при заготовке КТ способствует сохранению функциональной активности тромбоцитов при длительных сроках хранения [20, 22, 27].

Для максимального уменьшения инфекционных рисков целесообразно внедрение различных технологий инаktivации патогенов (ИП) и донорских лейкоцитов в клеточных компонентах крови (синонимы: инаktivация патогенов, вирусиактивация). Современные технологии ИП позволяют в короткие сроки получать КТ, свободные от патогенов (вирусов, бактерий, простейших), тем самым обезопасив реципиента от возможных трансфузионных осложнений. В отличие от бактериальной детекции, эффективные технологии ИП могут значительно снизить риск пролиферации минимального уровня бактерий при хранении [7, 8, 13, 23, 25].

Процедура заготовки, процессинга и хранения тромбоцитов приводит к выраженным изменениям их морфологических и функциональных характеристик, что в свою очередь ведет к снижению терапевтической эффективности трансфузионной терапии [16, 26]. Это явление известно как «повреждение тромбоцитов при хранении» (platelets storage lesion, PSL) [26].

Применяемые различные способы заготовки и методы обработки компонентов крови должны обеспечивать максимальное сохранение функциональной активности и жизнеспособности выделенных клеток крови при гемотрансфузиях [6]. Необходимо всесторонне оценить не только морфофункциональные характеристики клеток, но и клиническую эффективность КТ, заготовленных и обработанных разными методами.

По морфологическим параметрам тромбоцитов можно проанализировать их биологическую полноценность — структурную целостность и функциональную активность тромбоцитов. Адекватный гемостатический эффект при клиническом использовании КТ зависит от оценки параметров биологической полноценности клеток [5]. В работе проанализирована динамика показателей КТ (PLT), содержания больших тромбоцитов (P-LCR) и степени анизоцитоза (PDW) в процессе хранения КТ. PLT является важным показателем качества хранящихся тромбоцитов; показатель P-LCR отражает содержание клеток, характеризующихся высокой активностью в процессах тромбообразования; величина PDW определяет степень анизоцитоза и указывает на наличие агрегатов тромбоцитов или их фрагментов.

Маркеры активации тромбоцитов являются важными показателями их жизнеспособности и функциональной активности. Функциональное состояние переливаемых тромбоцитов имеет первоочередное значение для купирования геморрагического синдрома (остановки кровотечения). На посттрансфузионную активность тромбоцитов оказывает влияние любое воздействие на клетку в процессе заготовки, обработки и хранения КТ, что может приводить к не-

желательной активации и высвобождению содержимого гранул. Поэтому *in vitro* исследование активации в КТ поможет прогнозировать его посттрансфузионные свойства. Одним из распространенных показателей активации является Р-селектин. Доказана обратная корреляция экспрессии Р-селектина с величиной посттрансфузионного восстановления тромбоцитов через 15–60 мин после трансфузии и величиной скорректированного прироста тромбоцитов через 1 ч после переливания [24]. Важным прогностическим признаком функциональной активности и жизнеспособности тромбоцитов после трансфузии является определение связывания аннексина V с фосфатидилсерином (ФС) [9]. ФС представляет собой фосфолипид внутреннего слоя клеточной мембраны; появление ФС во внешнем слое свидетельствует об активации тромбоцита или запуске в нем процесса апоптоза [15].

Некоторые исследователи [21] считают, что ни один из маркеров активации тромбоцитов не оказался эффективным предиктором восстановления или выживаемости тромбоцитов после переливания. Таким образом, этот вопрос остается на сегодняшний день открытым.

В предлагаемом исследовании выполнена оценка качества КТ, заготовленных с применением ДР SSP+ (Макофарма, Франция) и обработанных по технологии патогенной редукции Mirasol (CaridianBCT) на основании морфофункциональных характеристик тромбоцитов.

Материалы и методы

КТ были получены стандартизированно от здоровых доноров, прошедших рутинное обследование и выразивших согласие на проведение процедуры автоматического афереза. Численность обследуемых контингентов представлена в табл. 1.

АКТ были получены на сепараторе клеток TrimaAccel (CaridianBCT, США). Заготовка КТ была проведена двумя способами: классическим — в 100 % плазме и с ДР.

Таблица 1. Численность обследуемых совокупностей

		Морфология	Цитометрия
КТ-плазма	КТ-К	41	12
	КТ-Rg	41	12
	КТ-М	12	12
КТ-ДР	КТ-К	38	10
	КТ-Rg	38	10
	КТ-М	10	10

Примечание (здесь и в табл. 2): КТ-К — контрольная группа (без ИП); КТ-Rg — ИП рентгеновским излучением; КТ-М — ИП ультрафиолетом после фотосенсибилизации рибофлавином (Mirasol PRT).

Таблица 2. Схема разделения АКТ, заготовленных разными способами, для последующей обработки разными методами

КТ-плазма (n = 12)			КТ-ДР (n = 10)		
Объем – 570 мл			Объем – 610 мл		
Количество тромбоцитов $8,5 \times 10^{11}$			Количество тромбоцитов $8,5 \times 10^{11}$		
КТ-К	КТ-Rg	КТ-М	КТ-К	КТ-Rg	КТ-М
105 мл	80 мл	360 мл	105 мл	80 мл	450 мл
$1,55 \times 10^{11}$	$1,1 \times 10^{11}$	$5,4 \times 10^{11}$	$1,55 \times 10^{11}$	$1,1 \times 10^{11}$	$6,3 \times 10^{11}$

Установленный объем ДР добавляли сразу по окончании процедуры афереза в расчете на такой конечный объем КТ, чтобы выполнялось условие не менее 40 мл на $0,6 \times 10^9$ клеток. При этом соотношение донорской плазмы и ДР составляет 1:3 (30 % плазмы и 70 % ДР). Плазмозамещающий раствор добавляли к гиперконцентрированному АКТ с использованием устройства для стерильного запаивания трубок пластиковых гемоконтейнеров TSCD-II (Terumo, США).

При исследовании образцов КТ, обработанных разными методами, разделение исходного КТ проводили по схеме, как указано в табл. 2.

Все заготовленные КТ были лейкоредуцированы с помощью встроенной в камеры лейкоредукции LRS, с обязательным последующим лабораторным контролем. Все КТ, участвовавшие в исследовании, содержали лейкоциты менее 1×10^6 .

Вирусинактивация КТ проводилась по технологии Mirasol PRT (CaridianBCT, США) – фотохимическая ИП и аллогенных лейкоцитов в КТ и плазме, основанная на сочетанном использовании рибофлавина и ультрафиолетового облучения. Вирусинактивация КТ проводилась строго согласно инструкции производителя.

Rg-облучение КТ проводили в день заготовки не позднее 2 ч после заготовки на рентгеновском аппарате АРДОК-1, производитель ООО ВЭЛИТ НПП (Россия).

КТ хранились в интегрированных полимерных контейнерах производства компании CaridianBCT в течение 5 дней со дня заготовки при температуре $+20-24^\circ\text{C}$ в термостате при постоянном помешивании.

В АКТ обеих групп общее количество тромбоцитов на 1 гемоконтейнер при хранении не превышало $5,1 \times 10^{11}$.

Образцы проб из КТ забирали в стерильных условиях с использованием устройства для стерильного запаивания трубок пластиковых гемоконтейнеров TSCD-II (Terumo, США). Отбор проб КТ проводили через 2 ч после афереза: 1 ч – фаза покоя, КТ находился вне шейкера, комнатная температура хранения (для спонтанной дезагрегации); 1 ч – в термостате при температуре $+20-24^\circ\text{C}$ при постоянном

перемешивании. Для отбора проб удаляли по 3 мл образца в каждый день исследования (0, 1, 3 и 5-й дни).

Подсчет количества тромбоцитов и исследование проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex KX-21 путем разведения образца буферным раствором в соотношении 1:10 после предварительного перемешивания образца на программируемом ротаторе-миксере BioSan MultiBio RS-24 (BioSan, Латвия). Исследовали следующие морфологические параметры: среднее количество, индекс содержания больших тромбоцитов, объем которых превышает 12 фл (P-LCR), средний объем (MPV) и ширина распределения по объему (PDW). Измерение указанных параметров проводили сразу после заготовки (TK0), на 1-й день после заготовки (TK1), на 3-й (TK3) и 5-й (TK5) дни хранения.

Функциональную активность тромбоцитов определяли методом проточной цитометрии. Образцы КТ разбавляли в 40 раз буфером А (150 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 1 мМ MgCl_2 , 0,4 мМ NaH_2PO_4 , 20 мМ HEPES, 5 мМ глюкозы, 0,5 % бычий сывороточный альбумин, pH 7,4) с добавлением 5 мМ CaCl_2 . В качестве маркеров активации тромбоцитов измеряли экспрессию Р-селектина и ФС на поверхности тромбоцитов методом проточной цитометрии на AccuriC6 (BD Biosciences, USA) с помощью флуоресцентно меченых антител PE-CD62P (eBioscience, USA), FITC-PAC-1 (BD Biosciences, USA) и Alexa 647-anneixinV (Biolegend, USA). Анализ полученных результатов проводили при помощи программного обеспечения CFlowPlus.

Для активации тромбоцитов в пробы вносили аналог коллагена CRP (collagen related peptide) до конечной концентрации 20 мкг/мл и перемешивали. Активацию проводили в течение 15 мин, после чего в пробы добавляли флуоресцентно меченые антитела и инкубировали еще 5 мин. Затем пробы разбавляли в 20 раз буфером А с 2,5 мМ CaCl_2 и анализировали на проточном цитометре.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного пакета Origin 8.0 (OriginLab-Corp., USA) и программного пакета MedCalc 12.5 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Результаты и обсуждение

Характеристика КТ, заготовленных в плазме: средний объем КТ — 444 ± 102 мл, средняя концентрация тромбоцитов составила $6,6 \pm 1,5 \times 10^{11}$.

Характеристика КТ, заготовленных с раствором ДР: средний объем КТ до добавления ДР составил $131 \pm 25,8$; после добавления — 437 ± 86 мл. Средняя концентрация тромбоцитов составила $6,5 \pm 1,3 \times 10^{11}$.

Средняя концентрация тромбоцитов при заготовке в обеих группах КТ составила $6,85 \times 10^{11}$, средний объем КТ — 458,46 мл.

Морфологические изменения

Среднее содержание тромбоцитов во всех группах КТ (по способу заготовки) на протяжении всего периода хранения не менялось, и достоверных отличий между группами не выявлено. Группы КТ-К и КТ-Rg по содержанию клеток между собой не отличались в течение хранения. В образцах КТ, заготовленных обоими способами и обработанных ИП, количество клеток было примерно в 1,2 раза меньше по сравнению с КТ-К ($p < 0,05$), что обусловлено разведением при добавлении раствора рибофлавина в количестве 35 мл. Это соотношение сохраняется в течение всего срока хранения как для образцов, заготовленных в плазме, так и в ДР.

По показателю P-LCR в обеих группах (по способу заготовки), а также между КТ-К и КТ-Rg не выявлено значимых изменений в течение 5 дней хранения. По показателю PDW внутри исследованных групп КТ по способу заготовки и между КТ-К и КТ-Rg достоверных отличий нет. К 5-му дню хранения этот показатель достоверно снижался в группе КТ-ДР ($p = 0,02$). По среднему объему тромбоцитов (MPV) внутри обеих групп, заготовленных разными способами, и между КТ-К и КТ-Rg достоверных отличий не выявлено. По морфологическим параметрам MPV, P-LCR и PDW отмечается достоверное увеличение всех величин к 5-му дню хранения в группах КТ-плазма и КТ-ДР, обработанных по технологии ИП, но они не выходят за рамки референсных значений. Графически динамика значений параметров представлена на рис. 1а — в.

Таким образом, достоверные отличия по MPV, P-LCR и PDW между группами КТ-плазма и КТ-ДР не выявлены в течение всего периода хранения. Rg-облучение не влияет на изменение исследованных морфологических параметров во всех КТ, независимо от способа заготовки КТ. Указанная закономерность справедлива как для образцов, заготовленных в плазме, так и в ДР. Это важно для сохранения посттрансфузионной выживаемости тромбоцитов.

После обработки КТ (заготовленных обоими способами) по технологии ИП отмечается повышение параметров клеток MPV, P-LCR и PDW. К концу хранения происходит увеличение и разбухание клеток [11], что объясняется и воздействием ультрафиолетовых лучей спектров В и С [18].

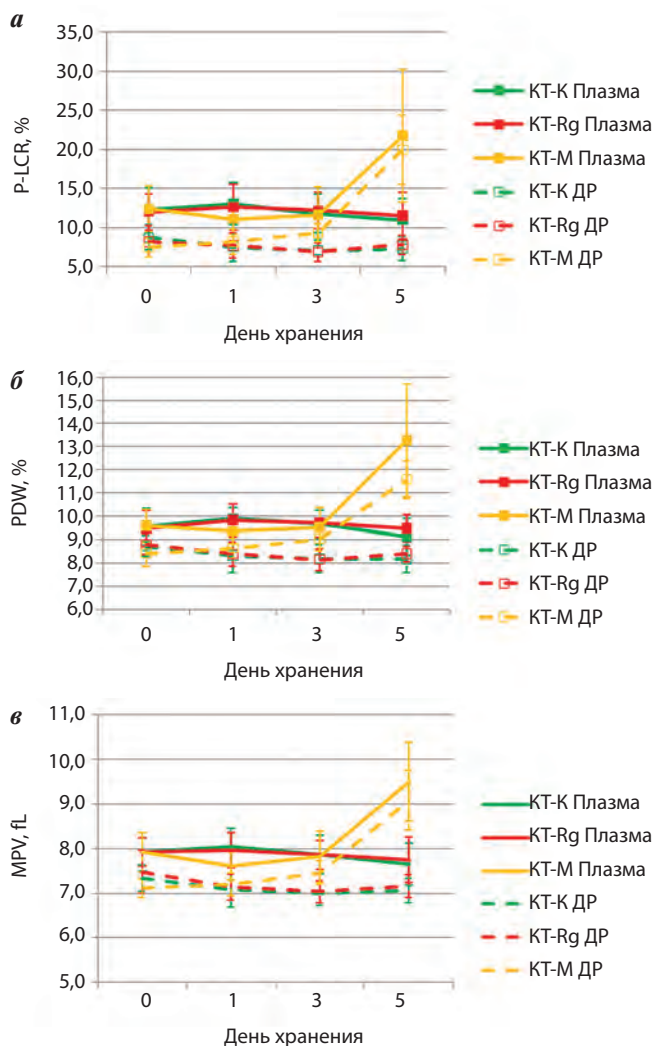


Рис. 1. Динамика морфологических параметров тромбоцитов в процессе хранения: а — изменения индекса P-LCR в группах КТ, заготовленных и обработанных разными способами, в течение срока хранения; б — величина PDW в группах КТ, заготовленных и обработанных разными способами, в течение срока хранения; в — величина MPV в группах КТ, заготовленных и обработанных разными способами, в течение срока хранения

Спонтанная экспрессия маркеров активации и апоптоза в зависимости от метода заготовки и сроков хранения

По результатам исследования антигенной структуры тромбоцитов в обеих группах (КТ-плазма и КТ-ДР) наблюдалось статистически значимое увеличение уровней экспрессии Р-селектина (CD62P) и содержания ФС (связывание аннексина V) в течение всего периода наблюдения.

Сразу после заготовки в обеих группах КТ наблюдался одинаково низкий уровень экспрессии Р-селектина в КТ-плазма — 0,2–5,7 % и в КТ-ДР — 0,3–5,1 %. Далее (1-й и 3-й дни) в процессе хранения отмечается достоверное повышение степени активации тромбоцитов в КТ, заготовленных в плазме, по сравнению с КТ, заготовленных в ДР ($p = 0,01$).

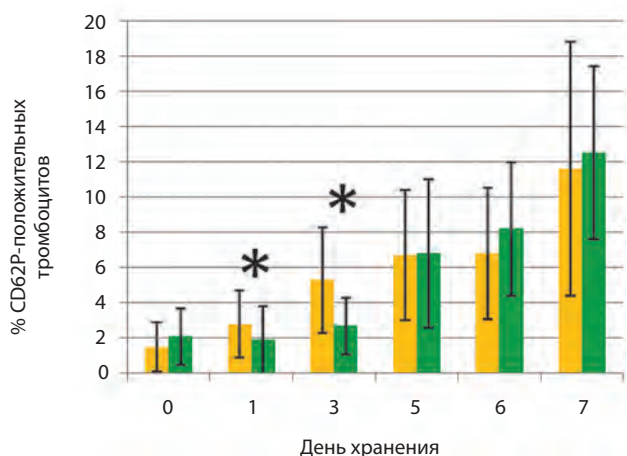


Рис. 2. Спонтанная активация в КТ (доля CD62P-положительных тромбоцитов): * — $p < 0,05$.

и $p = 0,0004$). Содержание CD62P-положительных клеток в КТ-плазма на 1-й день после заготовки составляет 0,5–7,9 %, на 3-й день — 1,3–12 %; в КТ-ДР — 0,3–6,2 % и 0,5–6,3 % соответственно. Отмечается дальнейшее повышение активации клеток на 5-й день хранения по сравнению с днем заготовки в группе КТ-плазма в 4,5 раза, в КТ-ДР — почти в 3,2 раза. Достоверных отличий по экспрессии Р-селектина на 5-й день между группами КТ-плазма и КТ-ДР не выявлено ($p = 0,62$). На 6–7-й дни хранения экспрессия Р-селектина возрастает в КТ (оба способа заготовки) по сравнению с 0-м днем хранения в 7,7 раза (КТ-плазма) и в 6 раз (КТ-ДР). Динамика экспрессии Р-селектина представлена на рис. 2.

Непосредственно после заготовки в обеих группах КТ отмечается низкий уровень ФС: в КТ-плазма — 0,3–1,6 %; в КТ-ДР — 0,4–1,1 %. На 1-й и 3-й дни хранения содержание ФС в КТ, заготовленных с использованием ДР, оказалось достоверно ниже в 1,5–2 раза ($p = 0,003$ и $p = 0,0001$), чем в КТ, заготовленных в плазме. На 5-й день содержание ФС достоверно ниже в 1,2 раза в группе КТ-ДР, чем в группе КТ-плазма ($p = 0,045$). На 6–7-й дни хранения доля аннексин-положительных клеток в КТ-плазма и в КТ-ДР возрастает более чем в 6 раз.

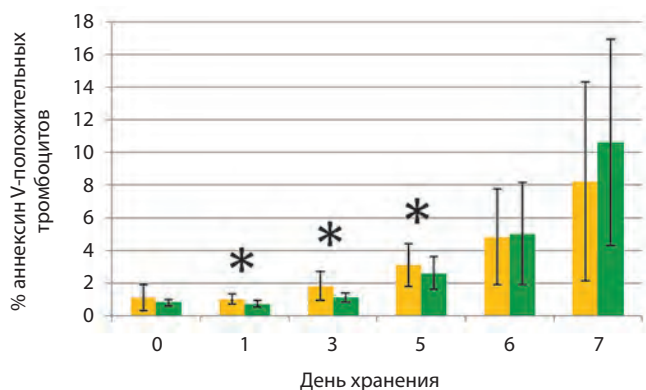


Рис. 3. Спонтанная активация в КТ (доля ФС-положительных тромбоцитов): * — $p < 0,05$.

Динамика содержания аннексин-положительных тромбоцитов представлена на рис. 3.

В исследовании [3] показано, что при заготовке КТ с ДР значительно сокращается интенсивность гликолиза (меньшее потребление глюкозы и снижение образования лактата), что обеспечивает более низкую степень экспрессии маркеров активации и апоптоза. Эти же данные подтверждает другое исследование [10]. А более низкая степень активации указанных маркеров может прогнозировать большую эффективность тромбоцитов *in vivo*.

Таким образом, можно сделать выводы, что низкая экспрессия обоих исследуемых маркеров в КТ сразу после заготовки указывает на качественную платформу афереза АКТ. В дальнейшем в процессе хранения клетки меньше активируются при заготовке КТ в ДР, чем в плазме, и уровень экспрессии маркера апоптоза также ниже, чем в КТ-плазма.

Спонтанная экспрессия маркеров активации и апоптоза в зависимости от способа обработки

Сразу после заготовки в группах КТ-плазма и КТ-ДР в образцах КТ-К и КТ-Рг наблюдался одинаково низкий уровень экспрессии Р-селектина (0,4–9,9 %). В образцах КТ, обработанных ИП, уровень экспрессии Р-селектина был несколько выше (2,5–10,6 %) — в КТ-плазма в 2,2 раза, в КТ-ДР — в 4,3 раза. На 1-й и 3-й дни хранения экспрессия Р-селектина в группах КТ-К и КТ-Рг, заготовленных в ДР, достоверно ниже, чем в КТ-К и КТ-Рг, заготовленных в плазме. Экспрессия Р-селектина в КТ-М, заготовленных в плазме, выше, чем в КТ-К, в 3,2 раза. Экспрессия Р-селектина в КТ-М, заготовленных в ДР, выше, чем в КТ-К — в 5 раз. При этом экспрессия Р-селектина достоверно выше в группе КТ-М, заготовленных в плазме, по сравнению с КТ-М, заготовленных в ДР. На 5-й день хранения экспрессия Р-селектина в КТ-М, заготовленных в плазме и с ДР, выше, чем в КТ-К соответственно в 5,6 раза и 5,1 раза. Динамика экспрессии Р-селектина представлена на рис. 4.

Спонтанная экспрессия Р-селектина практически не меняется во всех группах КТ в течение хранения,

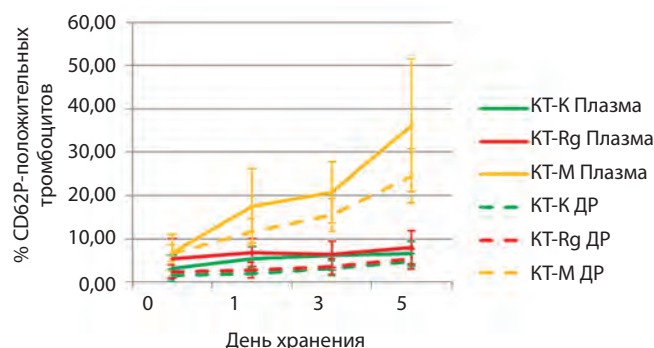


Рис. 4. Спонтанная экспрессия Р-селектина (CD62P) в зависимости от способа обработки и сроков хранения КТ

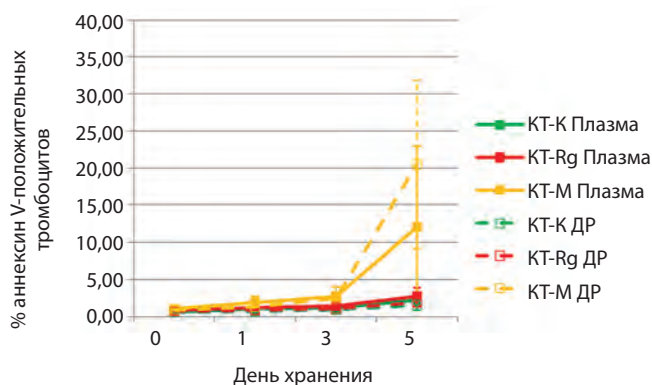


Рис. 5. Доля ФС-положительных тромбоцитов в зависимости от способа обработки и сроков хранения КТ

за исключением групп КТ, обработанных ИП (по сравнению с КТ-К; $p < 0,05$). Обработка ИП приводит к увеличению активации тромбоцитов, а следовательно, к снижению их функциональной активности и проявляется в снижении клинической эффективности.

Содержание ФС во всех группах КТ в течение срока хранения сохранялось на низком уровне, за исключением групп КТ, обработанных ИП. При этом отмечаются достоверные различия между контрольной группой и группой КТ, подвергнутых процедуре инактивации, в течение всего срока хранения, начиная с 0-го дня. Содержание ФС в КТ-ДР, обработанных по технологии ИП, значительно выше к 5-му дню по сравнению с КТ-плазма, обработанных по технологии ИП. Это может быть связано с истощением запасов глюкозы или недостаточной буферной емкостью среды в КТ, заготовленных с ДР [17]. Динамика содержания ФС-положительных тромбоцитов представлена на рис. 5.

Достоверное увеличение спонтанной активации Р-селектина и ФС (в течение всего периода наблюдения) в клетках при обработке КТ по технологии с применением ультрафиолета + рибофлавина указывает на снижение функциональной активности и жизнеспособности тромбоцитов в процессе хранения, а значит, и клиническая эффективность при трансфузиях таких целевых клеток понижается.

Индукцированная экспрессия маркеров активации и апоптоза в зависимости от способа обработки

При индуцированной активации CRP уровень экспрессии Р-селектина был высоким на момент заготовки и сохранялся на высоком уровне во всех группах в течение хранения, за исключением КТ, обработанных ИП. В КТ, обработанных ИП, отмечается снижение уровня индуцированной экспрессии Р-селектина к 5-му дню хранения, при этом уровень экспрессии в КТ с ДР, обработанных ИП, значительно ниже по сравнению с КТ-плазма, подвергнутых ИП. Таким образом, тромбоциты в КТ без обработки ИП сохраняют свою функциональную активность, в отличие от клеток, подвергнутых воздействию ИП: их от-

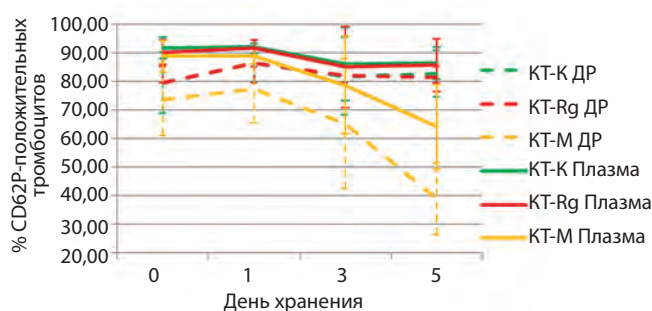


Рис. 6. Индуцированная экспрессия Р-селектина (CD62P) в зависимости от способа обработки и сроков хранения КТ

вет на индуктор был ниже уже в 0-й день наблюдения после заготовки и обработки и снижался в течение всего срока хранения (рис. 6).

Содержание ФС сразу после заготовки при активации CRP находится на одном уровне во всех группах КТ-К, КТ-Rg и КТ-M для образцов, заготовленных в плазме и ДР, и составляет 17–22 %. При хранении в течение 5 дней во всех образцах наблюдается снижение содержания ФС после активации CRP, в образцах КТ-К и КТ-Rg, заготовленных в ДР, причем это снижение более плавное, чем в остальных образцах (рис. 7). Для образцов КТ-M, заготовленных в плазме и в ДР, кривые практически совпадают с образцами КТ-К и КТ-Rg в плазме до 3-го дня, а на 5-й день наблюдается резкое возрастание экспрессии ФС в образцах КТ-M до уровня, наблюдаемого в этих образцах без активации CRP.

Описанные закономерности свидетельствуют об общей тенденции к снижению активационного потенциала тромбоцитов в процессе хранения, причем наиболее интенсивное снижение наблюдалось в группах КТ, обработанных по технологии ультрафиолет + рибофлавин. Нарастание доли ФС-положительных тромбоцитов к 5-му дню хранения в указанных группах может быть обусловлено перестроением архитектоники липидов мембраны [15], ассоциированным с началом процесса апоптоза как формы ответа истощенных клеток на стимуляцию CRP.

Полученные данные по спонтанной и индуцированной экспрессии маркеров активации и апоптоза согласуются с результатами исследования [19].

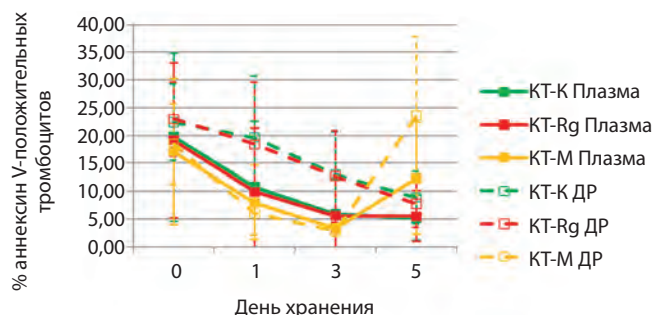


Рис. 7. Доля ФС-положительных тромбоцитов после активации CRP в зависимости от способа обработки и сроков хранения КТ

При обработке КТ-плазма по технологии ультрафиолет + рибофлавин доля тромбоцитов, спонтанно экспрессирующих Р-селектин, увеличивалась в процессе хранения. А при индуцированной активации количество Р-селектин-позитивных клеток снижалось в процессе хранения более интенсивно в обработанных КТ по сравнению с контрольной группой.

Выводы

Проанализированы морфологические и функциональные характеристики КТ, заготовленных методом афереза с использованием ДР. Полученные результаты показали, что использование ДР, по сравнению с плазмой, снижает спонтанную активацию тромбоцитов и способствует сохранению функциональной активности и жизнеспособности клеток при хранении КТ. Морфологические признаки тромбоцитов при обоих способах заготовки КТ были неизменными, а интенсивность процессов метаболизма в КТ с ДР была ниже, чем в КТ, заготовленных в плазме. Таким образом,

условия хранения КТ с ДР обеспечивают стабильность метаболических процессов в течение всего периода хранения КТ. Благодаря применению синтетических взвешивающих растворов в сочетании с оптимизированными сетями для заготовки КТ и контейнерами для хранения можно обеспечить сохранение качества тромбоцитов до переливания.

При исследовании функционального потенциала тромбоцитов выявлены более низкие уровни Р-селектина и ФС в КТ, заготовленных с ДР; не наблюдались значимые изменения по экспрессии указанных маркеров в течение всего периода хранения обеих групп КТ при их обработке рентгеновским облучением. Показано, что обработка КТ по технологии ИП с применением ультрафиолет + рибофлавин влияет на морфофункциональные характеристики тромбоцитов, что проявляется в увеличении морфологических параметров клеток к 5-му дню хранения. Обработка КТ по технологии ИП приводит к нарастанию спонтанной активации тромбоцитов и запуску в них апоптоза к 5-м суткам хранения.

ЛИТЕРАТУРА

- Донсков С.И., Липатова И.С. Аллоиммунизация антигенами эритроцитов — глобальный популяционный процесс. Гематологический научный центр РАМН РФ. Вестник службы крови России 2001;3:18. [Donskov S.I., Lipatova I.S. Alloimmunization of erythrocyte antigens — the global population processes. Hematological Research Centre. Vestnik sluzhby krvi Rossii = Bulletin of Russian Blood Service 2001;3:18. (In Russ.)].
- Жибурт Е.Б., Вергопуло А.А., Губанова М.Н., Копченко Т.Г. Эффективность донорства крови и тромбоцитов в субъектах Российской Федерации. ГлавВрач 2009;2:23–9. [Zhiburt E.B., Vergopulo A.A., Gubanova M.N., Kopchenko T.G. Effectiveness of blood and platelets donation in the Russian Federation. GlavVrach = Head Physician 2009;2:23–9. (In Russ.)].
- Карпова О.В., Ройтман Е.В., Колесникова И.М. и др. Метаболические изменения при хранении тромбоцитных концентратов, заготовленных разными методами. Трансфузиология 2014;3(15):30–2. [Karpova O.V., Roytman E.V., Kolesnikova I.M. et al. Metabolic changes during storage of platelet obtained by different techniques. Transfusiologiya = Transfusiology 2014;3(15):30–2. (In Russ.)].
- Филатов Ф.П., Голосова Т.В. Общие принципы национальной концепции вирусной безопасности гемотрансфузий. Гематология и трансфузиология 2001;3:84–6. [Filatov F.P., Golosova T.V. The general principles of the national concept of blood transfusions viral safety. Gematologiya i transfusiologiya = Hematology and Transfusiology 2001;3:84–6. (In Russ.)].
- Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови: руководство для врачей. СПб.: Питер, 2000. 320 с. [Shevchenko Yu.L., Zhiburt E.B. Safe blood transfusion: Physicians Guide. St.-Petersburg: Piter, 2000. 320 pp. (In Russ.)].
- Azuma H., Hirayama J., Akino M. et al. Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol). Transfusion 2009;49:214–8.
- Cardo L.J., Rentas F.J., Ketchum L. et al. Pathogen Inactivation of Leishmania donovani infantum in Plasma and Platelet Concentrates Using Riboflavin and Ultraviolet Light. Vox Sang 2006;90(2):85–91.
- Cardo L.J., Salata J., Mendez J. et al. Pathogen Inactivation of Trypanosomacruzi in Plasma and Platelet Concentrates Using Riboflavin and Ultraviolet Light. Transfus Apher Sci 2007;37(2):131–7.
- Cookson P., Sutherland J., Turner C. et al. Platelet apoptosis and activation in platelet concentrates stored for up to 12 days in plasma or additive solution. Transfus Med 2010;20(6):392–402.
- Diedrich B., Sandgren P., Jansson B. In vitro and in vivo effects of potassium and magnesium on storage up to 7 days of apheresis platelet concentrates in platelet additive solution. Vox Sang 2008;94(2):96–102.
- Ezaki S., Kanno T., Ohto H. et al. Survival and recovery of apheresis platelets stored in a polyolefin container with high oxygen permeability. Vox Sang 2008;94(4):292–8.
- Fontana S., Summermatter R., Vogt M. et al. Comparison of the transfusion efficacy of multiple dose Amicus platelet concentrates collected in plasma or PASIII additive solution. Vox Sang 2011;101s1:135.
- Goodrich R.P., Edrich R.A., Li J., Seghatchian J. The Mirasol PRT System for Pathogen Reduction of Platelets and Plasma: An Overview of Current Status and Future Trends. Transfus Apher Sci 2006;35(1):5–17.
- Goodrich R.P., Edrich R.A., Goodrich L.L. et al. Silva E. and A.M. Edwards (eds.). The Antiviral and Antibacterial Properties of Riboflavin and Light: Applications to Blood Safety and Transfusion Medicine. Flavins: Photochemistry and Photobiology, The Royal Society of Chemistry, Cambridge UK, 2006. Pp. 83–113.
- Gyulkhandanyan A.V., Mutlu A., Freedman J., Leytin V. Markers of platelet apoptosis: methodology and applications. J Thromb Thrombolysis 2012;33(4):397–411.
- Holme S. Storage and quality assessment of platelets. Vox Sang 1998;74(2):207–16.
- Julmy F., Ammann R.A., Mansouri T.B. et al. Effects of high-yield thrombocytapheresis on the quality of platelet products. Transfusion 2008;48(3):442–50.
- Li J., Goodrich L., Hansen E. et al. Platelet glycolytic flux increases stimulated by ultraviolet-induced stress is not the direct cause of platelet morphology and activation changes: possible implications for the role of glucose in platelet storage. Transfusion 2005;45:1750–8.

19. Middelburg R.A., Roest M., Ham J. et al. Flow cytometric assessment of agonist-induced P-selectin expression as a measure of platelet quality in stored platelet concentrates. *Transfusion* 2013;53(8):1780–7.
20. Murphy M.F., Waters A.H. Clinical aspects of platelet transfusions. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2:389–96.
21. Murphy S. Utility of *in vitro* tests in predicting the *in vivo* viability of stored PLTs. *Transfusion* 2004;44:618–19.
22. Procházková R., Andrys C., Hubácková L., Krejsek J. Markers of platelet activation and apoptosis in platelet concentrates collected by apheresis. *Transfus Apher Sci* 2007;37(2):115–23.
23. Rentas F., Harman R., Gomez C. et al. Inactivation of Orientiat sutsugamushi in Red Blood Cells, Plasma, and Platelets with Riboflavin and Light, As Demonstrated in an Animal Model. *Transfusion* 2007;47(2):240–7.
24. Rinder H.M., Murphy M., Mitchell J.G. et al. Progressive platelet activation with storage: evidence for shortened survival of activated platelets after transfusion. *Transfusion* 1991;31(5):409–14.
25. Ruane P.H., Edrich R., Gampp D. et al. Photochemical Inactivation of Selected Viruses and Bacteria in Platelet Concentrates Using Riboflavin and Light. *Transfusion* 2004;44(6):877–85.
26. Seghatchian J. Platelet storage lesion: an update on the impact of various leukoreduction processes on the biological response modifiers. *Transfus Apher Sci* 2006;34(1):125–30.
27. Tynngard N., Trinks M., Berlin G. *In vitro* properties of platelets stored in three different additive solutions. *Transfusion* 2012;52:1003–9.
28. Wildt-Eggen J., Nauta S., Schrijver J.G. et al. Reactions and platelet increments after transfusion of platelet concentrates in plasma or an additive solution: a prospective randomized study. *Transfusion* 2000;40:398–403.



РАСКРОЙ ПОТЕНЦИАЛ

Ожидайте большего

МОЗОБАИЛ — ПЕРВЫЙ В СВОЕМ КЛАССЕ ПРЕПАРАТ ДЛЯ МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК



МОЗОБАИЛ
(плериксафор)

SANOFI ONCOLOGY 

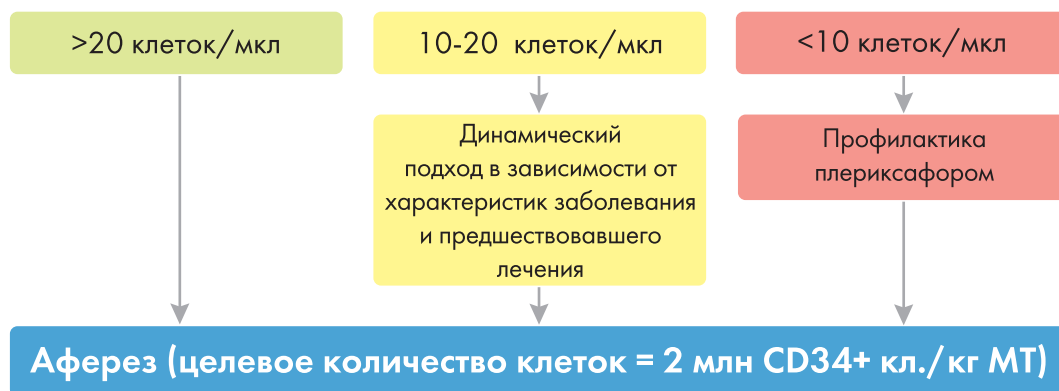
ЗАО «Санофи Россия»,
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11
www.sanofi.ru

Плериксафор. Форма выпуска: Раствор для подкожного введения 20 мг/мл. По 1,2 мл раствора во флаконе. Регистрационный номер: ЛП-002352. Показания к применению: Для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей аутотрансплантации пациентам с лимфомой и множественной миеломой в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Противопоказания: Повышенная чувствительность к плериксафору или любым вспомогательным веществам препарата; беременность; лактация; детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием опыта применения). Дозы: Рекомендованная доза плериксафора составляет 0,24 мг/кг/сут. Препарат вводят подкожно за 6-11 ч до начала афереза после предварительной четырехдневной терапии Г-КСФ. В клинических исследованиях препарат Мозобайл обычно использовался в течение 2-4 дней подряд. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

RU.PLE.14.08.24

Изложение позиции экспертов Европейского общества по трансплантации костного мозга: Мобилизация аутологических гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой и лимфомой¹

Количество CD34+ клеток в ПК до афереза



ПК – периферическая кровь,
МТ – масса тела
* не требуется проактивное вмешательство

Предсказывающие факторы плохой или неудачной мобилизации:

- Возраст
 - Пожилой возраст пациентов
- Заболевание
 - Поздняя фаза заболевания
- Предшествующая химиотерапия
 - Большое количество линий химиотерапии
 - Вид химиотерапии (флударабин, леналидомид (спорный) или мелфалан)
- Предшествующее облучение зоны костного мозга
- Низкое количество CD34+ клеток в ПК до афереза
- Низкие количества тромбоцитов до мобилизации (спорный)

Международная классификация болезней (МКБ-10)²

C81-C96 Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз]

- C81.0 Болезнь Ходжкина - лимфоидное преобладание
- C81.1 Болезнь Ходжкина - нодулярный склероз
- C81.2 Болезнь Ходжкина - смешанно-клеточный вариант
- C81.3 Болезнь Ходжкина - лимфоидное истощение
- C81.7 Другие формы болезни Ходжкина
- C81.9 Болезнь Ходжкина неуточненная

C82 Фолликулярная [нодулярная] неходжкинская лимфома

- C82.0 Мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами, фолликулярная
- C82.1 Смешанная, мелкоклеточная лимфома с расщеплен. ядрами и крупноклеточная
- C82.2 Крупноклеточная лимфома, фолликулярная
- C82.7 Другие типы фолликулярной неходжкинской лимфомы
- C82.9 Фолликулярная неходжкинская лимфома неуточненная

C83 Диффузная неходжкинская лимфома

- C83.0 Лимфома мелкоклеточная (диффузная)
- C83.1 Лимфома мелкоклеточная с расщепленными ядрами (диффузная)
- C83.2 Лимфома смешанная мелко- и крупноклеточная (диффузная)
- C83.3 Лимфома крупноклеточная (диффузная) - ретикулосаркома
- C83.4 Лимфома иммунобластная (диффузная)

C83.5 Лимфома лимфобластная (диффузная)

- C83.6 Лимфома недифференцированная (диффузная)
- C83.7 Опухоль Беркита
- C83.8 Другие типы диффузных неходжкинских лимфом
- C83.9 Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная

C84 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы

- C84.0 Грибовидный микоз
- C84.1 Болезнь Сезари
- C84.2 Лимфома Т-зоны
- C84.3 Лимфоэпителиоидная лимфома (лимфома Леннерта)
- C84.4 Периферическая Т-клеточная лимфома
- C84.5 Другие неуточненные Т-клеточные лимфомы

C85 Другие неуточненные типы неходжкинской лимфомы

- C85.0 Лимфосаркома
- C85.1 В-клеточная лимфома неуточненная
- C85.7 Другие уточненные типы неходжкинской лимфомы
- C85.9 Неходжкинская лимфома неуточненного вида

C88 Злокачественные иммунопролиферативные болезни

- C88.0 Макроглобулинемия Вальденстрема
- C88.1 Болезнь альфа-тяжелых цепей
- C88.2 Болезнь гамма-тяжелых цепей
- C88.3 Иммунопролиферативная болезнь тонкого кишечника

C88.7 Другие злокачественные иммунопролиферативные болезни

C90 Множественная миелома и злокачественные плазмноклеточные новообразования

- C90.0 Множественная миелома
- C90.1 Плазмноклеточный лейкоз
- C90.2 Плазмоцитома экстрамедуллярная

C91 Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз]

- C91.0 Острый лимфобластный лейкоз
- C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз
- C91.2 Подострый лимфоцитарный лейкоз
- C91.3 Пролимфоцитарный лейкоз
- C91.4 Волосатоклеточный лейкоз (лейкемический ретикулоэндотелиоз)
- C91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых
- C91.7 Другой уточненный лимфоидный лейкоз
- C91.9 Лимфоидный лейкоз неуточненный

C92 Миелоидный лейкоз [миелолейкоз]

- C92.0 Острый миелоидный лейкоз
- C92.1 Хронический миелоидный лейкоз
- C92.2 Подострый миелоидный лейкоз
- C92.3 Миелоидная саркома (хлоромы, гранулоцитарная саркома)
- C92.4 Острый промиелоцитарный лейкоз
- C92.5 Острый миеломоноцитарный лейкоз
- C92.7 Другой миелоидный лейкоз
- C92.9 Миелоидный лейкоз неуточненный

C93 Моноцитарный лейкоз

- C93.0 Острый моноцитарный лейкоз
- C93.1 Хронический моноцитарный лейкоз
- C93.2 Подострый моноцитарный лейкоз

C93.7 Другой моноцитарный лейкоз

C93.9 Моноцитарный лейкоз неуточненный

C94 Другой лейкоз уточненного клеточного типа

- C94.0 Острая эритремия и эритролейкоз
- C94.1 Хроническая эритремия
- C94.2 Острый мегакариобластный лейкоз
- C94.3 Тучноклеточный лейкоз
- C94.4 Острый панмиелолейкоз
- C94.5 Острый миелофиброз
- C94.7 Другой уточненный лейкоз

C95 Лейкоз неуточненного клеточного типа

- C95.0 Острый лейкоз неуточненного клеточного типа
- C95.1 Хронический лейкоз неуточненного клеточного типа
- C95.2 Подострый лейкоз неуточненного клеточного типа
- C95.7 Другой лейкоз неуточненного клеточного типа
- C95.9 Лейкоз неуточненный

C96 Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

- C96.0 Болезнь Леттерера-Сиве (нелипидный ретикулоэндотелиоз, ретикулез)
- C96.1 Злокачественный гистиоцитоз
- C96.2 Злокачественная тучноклеточная опухоль
- C96.3 Истинная гистиоцитарная лимфома
- C96.7 Др. уточненные ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей
- C96.9 ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей неуточненные

1. Mohty M., Hübel K., Kröger N., et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014 Jul; 49(7): 865-72.
2. Международная классификация болезней 10-го пересмотра, одобрена 43-ей сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 1990 г. и вошла в употребление в государствах-членах ВОЗ с 1994 г., утверждена пр. Л/З РФ № 170 от 27.05.1997 г.

ОТ РЕДАКЦИИ / FROM EDITION



Чем выше эффективность лечения ранее фатальных заболеваний гемопоэтической системы — злокачественных и не только, тем очевиднее раздвигаются границы казалось бы решенных проблем. Давно стало очевидно, что мало спасти жизнь больного — чего же большего может желать врач! — но одновременно возникает не менее трудная задача — постараться включить в это понятие и увеличение ее продолжительности и качества.

Во многих странах действуют программы, где расписаны подробные рекомендации по наблюдению за излечившимися бывшими пациентами, эти проблемы стоят в ряду важных социальных задач.

К сожалению, в нашей стране нет единых программ наблюдения за подобными пациентами в разные сроки после завершения терапии, кроме общих указаний сроков контроля и рекомендаций без учета характера болезни, полученного лечения и других многочисленных составляющих, которые должны быть приняты во внимание при определении тактики и стратегии контроля и реабилитации этой уже значительной части населения.

Журнал начинает публиковать работы, посвященные этой тематике, в основу которых положена не столько оценка состояния отдельных органов и систем, но комплексные определения функциональных возможностей организма. Особое значение это имеет для педиатрии, поскольку в детском возрасте реабилитация компрометированных болезнью и весьма токсичной терапией функций должна проходить одновременно с их становлением в результате нормального биологического развития.

Публикаций, посвященных этой тематике, включающей такие понятия, как «поздние эффекты лечения» и «возможность вести максимально приближенный к обычному образ жизни», в отечественной специальной литературе очень мало. Надеемся, что представленная работа привлечет ваше внимание и положит начало серьезному разговору. Без поддержки органов здравоохранения и системы образования эти вопросы не могут быть решены.

Наблюдение за пациентами с гемобластозами после окончания противоопухолевой терапии

А.Е. Руднева, Е.Е. Ильина

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;
117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Анастасия Евгеньевна Руднева Anastasija.Rudneva@fccho-moscow.ru

С развитием детской гематологии постоянно увеличивается число пациентов, достигших в результате программного лечения длительной полной ремиссии, граничащей с выздоровлением. Совершенствование и оптимизация лечебных протоколов предусматривают как повышение эффективности лечения, так и уменьшение его токсичности, в том числе отдаленной, но на сегодняшний день любая программная терапия сопряжена с риском развития отдаленных неблагоприятных эффектов. Дети и подростки, получившие терапию по поводу злокачественных заболеваний, — это особая когорта лиц, состояние здоровья которых требует специально структурированного наблюдения. Программа такого наблюдения должна быть направлена как на контроль сохранения ремиссии, так и на возможно раннее выявление отдаленных побочных эффектов проведенного лечения. Некоторые побочные эффекты имеют длительный (5, 10 и более лет) латентный период, соответственно, наблюдение за такими пациентами должно проводиться длительно.

В данной статье, посвященной проблемам катamnестического наблюдения за пациентами с гемобластозами, проводится краткий обзор разработанных за рубежом рекомендаций по наблюдению за состоянием здоровья детей и подростков после окончания противоопухолевой терапии, анализируется ситуация, сложившаяся в области катamnестического наблюдения в России, и на основе опыта ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева предлагается вариант организации катamnестической службы в клинике. Рассматриваются вопросы диагностики рецидивов основного заболевания и вторичных опухолей. С использованием зарубежных рекомендаций систематизируются основные побочные эффекты химио- и лучевой терапии при гемобластозах. В заключение приводится пример программы наблюдения, разработанной для конкретного пациента с учетом возраста, пола, перенесенного заболевания и проведенного лечения.

Ключевые слова: гемобластоzy, дети, диспансерное наблюдение, катamnез, лейкозы, лимфомы, онкогематология, отдаленные последствия, подростки, ремиссия

Monitoring of patients with hematological malignancies after anticancer therapy

A.E. Rudneva, E.E. Ilyina

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev,
Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198

The number of patients achieved continuous complete remission constantly increasing as a result of pediatric hematology development. Improvement and optimization of treatment protocols includes both efficacy increase and toxicity reduction, but today any type therapy is associated with risk of long-term adverse effects.

Children and adolescents who have received anticancer treatment — is a special cohort whose health requires a special observation. This monitoring program should be aimed at both remission control and early detection of possible treatment long-term side effects. Some side effects have long (five, ten or more years) latent period and observation of such patients should be carried out for a long time, respectively.

This article provides a brief overview of international recommendations for monitoring children and adolescents after anticancer therapy, analyzed the situation with follow-up in Russia, and offers the variant of follow-up service organization in the clinic, based on the own experience. The article also considers issues about relapse and secondary tumors diagnosis. Using international recommendations the main side effects of chemo- and radiation therapy systematized. In conclusion, an example of a monitoring program designed for the individual patient, based on age, gender, previous disease and treatment is shown.

Key words: hematological malignancies, children, outpatient observation, follow-up, leukemias, lymphomas, oncology, long-term side effects, adolescents, remission

Введение

Развитие детской онкогематологии, произошедшее в последние десятилетия в нашей стране, позволило кардинально улучшить выживаемость детей с гемобластозами. В ситуации, когда у большинства детей в результате терапии достигается полная продолжительная ремиссия, граничащая с выздоровлением

от онкогематологического заболевания, возникает все больше вопросов о том, как рационально наблюдать за состоянием здоровья этих детей после окончания специального лечения: как контролировать ремиссию, каковы возможные отдаленные последствия проведенной терапии, как выявлять их в ранние сроки, какова длительность наблюдения и т. д.

В данной работе мы анализируем зарубежные рекомендации по организации катamnестического наблюдения за детьми с гемобластомами (острыми лейкозами, неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и лимфомой Ходжкина (ЛХ)) и рассказываем о накопленном в нашем учреждении опыте работы в этой области.

Историческая справка, мировой опыт и ситуация в России

Идея о том, что лечение онкологических заболеваний может вызывать отдаленные неблагоприятные последствия, возникла намного раньше, чем современная идеология программной терапии в онкологии. Еще в 1903 г. немецкий хирург Георг Пертес обратил внимание на нарушения роста у цыплят, подвергнутых рентгеновскому облучению [1]. С развитием протокольного лечения наблюдение за пациентами, излеченными от онкологических заболеваний, приобретало системный характер. В 1969 г. The National Wilms Tumor Study (США) впервые включает в терапевтический протокол программу наблюдения за развитием осложнений, связанных с терапией. В 1975 г. состоялась I конференция Национального института рака США, посвященная отдаленным последствиям лечения злокачественных опухолей.

В настоящее время в западных лечебных протоколах обязательно приведена программа наблюдения за пациентами после окончания лечения, направленная не только на контроль сохранения ремиссии, но и на мониторинг отдаленных эффектов лечения, длительностью не менее 5 лет.

Сформировано множество национальных и международных групп по изучению отдаленных последствий терапии. Одной из самых мощных таких ассоциаций является основанная в 2007 г. общеевропейская организация PanCare (Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer) [2], в которую входят как медики-профессионалы, так и пациенты, перенесшие онкологические заболевания, и их семьи, по всей Западной Европе. В задачи этой организации, в частности, входит разработка и оптимизация рекомендаций по пожизненному наблюдению за такими больными.

Подобные программы разрабатываются также группой COG (Children's Oncology Group), объединяющей врачей-онкологов преимущественно США и Канады. В 2013 г. опубликована в свободном доступе 4-я версия рекомендаций по наблюдению за пациентами, перенесшими онкологические заболевания [3].

В 80–90-х годах XX века мировые достижения в сфере программной терапии онкологических забо-

леваний у детей стали доступны для российской медицины. «Готовые» протоколы с определенными модификациями «прижились» в России, идеология программного лечения онкологических заболеваний у детей была принята многими продвинутыми клиниками в стране. Однако российские клиники, перенимая зарубежные схемы лечения, не становились участниками оригинальных исследований, и от них не требовалось точного следования протоколам, в том числе предписанным программам катamnестического наблюдения. Состояние здоровья детей, завершивших лечение, изучается в России преимущественно ретроспективно (например, [4–6]). Проспективные исследования проводятся, как правило, в рамках определенной научной работы ([7, 8]).

Законодательство РФ [9] предусматривает пожизненное наблюдение за детьми, перенесшими онкогематологические заболевания¹, однако конкретная программа подобного наблюдения остается на усмотрение клиники.

На русском языке опубликовано 2 основных руководства по катamnестическому наблюдению в детской онкологии: Алейникова О.А. и соавт. «Диспансеризация детей со злокачественными заболеваниями (методические рекомендации)», 2001 г. (Минск); Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю. и соавт. «Диспансерное наблюдение детей и подростков с онкологическими заболеваниями педиатром общей практики» (журнал «Онкогематология» № 1–2 за 2008 г.).

В 2012 и 2013 гг. в рамках Мультицентровых встреч клиник — участников протокола ОЛЛ-Москва — Берлин нами было проведено анкетирование представителей 27 клиник из разных регионов России, посвященное состоянию катamnестического наблюдения за пациентами, завершившими лечение от онкологических заболеваний. В 22 из 27 клиник знакомы хотя бы с одним из упомянутых русскоязычных руководств. Менее половины (12 из 27) представителей сообщили, что в клинике в любой форме проводится систематический учет «катamnестических» пациентов; в 5 (21 %) клиниках из 24 теряется контакт с пациентами, достигшими возраста 18 лет. Мы также попросили участников опроса оценить уровень потери больных из-под наблюдения в разные сроки после окончания терапии. В первый год наблюдения, по оценкам опрошенных, теряется не более 1 % пациентов; на втором-третьем году — до 50 % (в среднем — 7 %), на четвертом-пятом — от 0 до 90 % (в среднем — 20 %). На сроках более 5 лет в среднем теряется из-под наблюдения 40 % пациентов, разброс по клиникам — от 0 до 90 %. Мы не уточняли объем и качество проводимого наблюдения, но даже приблизительно

¹ «п. 11: дети с онкологическими заболеваниями нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении. Если течение заболевания не требует изменения тактики ведения ребенка, диспансерные осмотры после проведенного лечения осуществляются: в течение первого года 1 раз в 3 мес; в течение второго года — 1 раз в 6 мес, в дальнейшем — 1 раз в год».

ная оценка числа потерянных из-под наблюдения детей указывает на острую необходимость усовершенствования работы в этой области.

Опыт ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

С 2007 г. наблюдение за такими пациентами в ФНКЦ (тогда — НИИ детской гематологии) постепенно передавалось в руки одного сотрудника. Сведения о больных и их контактах с клиникой (посещения, звонки) проспективно фиксировались в единой базе данных (БД). Всего с апреля 2007 по октябрь 2014 г. в БД зарегистрировано 667 пациентов и 2653 обращения. Большинство из наблюдающихся ($n = 569$, 85 %) — дети с онкогематологическими заболеваниями (лейкозы и лимфомы).

Выделение специальных ресурсов для проведения катamnестического наблюдения, с нашей точки зрения, имеет определенные преимущества. Прежде всего, пациенты и их семьи могут рассчитывать на большее внимание со стороны врача, прицельно занимающегося проблемами катamnестических пациентов, чем в том случае, если наблюдение проводится врачом, одновременно занимающимся лечебной работой в отделении и решающим неотложные проблемы детей, получающих интенсивную терапию. Располагая временем, врач, наблюдающий пациента, может позволить себе более рациональное планирование наблюдения, с целью избежать рутинных, но бессмысленных обследований, и, наоборот, провести обоснованную раннюю диагностику для выявления осложнений терапии. Кроме того, «концентрация» катamnестических пациентов «в одних руках» облегчает обобщение опыта клиники и проведение анализа результатов работы.

Задачи катamnестического наблюдения — не только контроль сохранения ремиссии заболевания, но и максимально раннее выявление отдаленных эффектов проведенной терапии. Чрезвычайно важна также разъяснительная работа с родителями и ребенком, цель которой — рассеивать ложные представления и страхи относительно перенесенного заболевания, налагаемых на ребенка ограничений и возможностей социальной реабилитации.

Ниже мы рассмотрим основные патологические состояния, с которыми врач может столкнуться при осуществлении катamnестического наблюдения за пациентами, перенесшими онкогематологические заболевания. В данной статье мы не касаемся вопросов наблюдения за больными, перенесшими аутологичную или аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Рецидивы основного заболевания

Главной, хотя и не единственной, опасностью после завершения программной терапии остается рецидив заболевания. Риск развития рецидива с течением времени уменьшается, однако гарантировать, что его

вероятность в какой-то момент становится нулевой, при большинстве онкогематологических заболеваний невозможно: нам известны случаи возникновения рецидивов острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) через 10 лет от окончания терапии, анапластической лимфомы и ЛХ — через 6 лет, и т.д. Исключение составляет лишь лимфома Беркитта, при которой биология опухоли и пролиферативный потенциал опухолевых клеток исключают их длительное нахождение в интерфазе клеточного цикла: рецидивы лимфомы Беркитта возможны только в первые месяцы после окончания терапии.

Следует понимать и доступно разъяснять родителям и пациентам, что возникновение рецидива не зависит от внешних факторов и образа жизни по окончании терапии. Риск рецидива определяется биологией опухоли, инициальными характеристиками заболевания, позволяющими отнести пациента в ту или иную группу риска лечебного протокола, и адекватностью проведенной терапии. Очень часто у родителей формируется мнение, что соблюдение ограничений, которых приходилось придерживаться в ходе лечения (низкобактериальная диета, ношение маски, отсутствие контакта со сверстниками и т.д.), а также «охранительный режим» — стремление избежать травм, стрессов, простудных заболеваний, смены климата — поможет предотвратить рецидив. Такой стиль поведения (гиперопека) легко объясним, но, естественно, он не «уберегает» ребенка от развития рецидива заболевания, а приводит лишь к негативным последствиям: нарушению социализации, формированию патологических отношений в семье и т.п. Если рецидив происходит, родители часто не могут избавиться от чувства вины за то, что именно их действия спровоцировали его возникновение. Подобные представления необходимо деликатно развеивать и рекомендовать родителям максимально ранний отказ от ограничений, возвращение в школу или детский сад, занятия физической культурой и всестороннее развитие ребенка.

В отношении контроля ремиссии при лейкозах и лимфомах необходимо подчеркнуть следующее.

После окончания терапии нет необходимости в проведении «профилактических», т.е. без появления жалоб или изменений в анализах крови, костномозговых, и, тем более, люмбальных пункций, если только протоколом терапии не предусмотрен мониторинг минимальной остаточной болезни с помощью генетических методов (как, например, при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) с генетическими абберациями).

В случае подозрения на нейрорецидив (при появлении неврологической симптоматики) и при отсутствии подтвержденного поражения костного мозга, при первичной (диагностической) люмбальной пункции не рекомендовано интратекальное введение химиопрепаратов. Во-первых, неврологическая симптоматика не всегда обусловлена нейрорецидивом, во-вторых, введение химиопрепаратов при неясной

картине может затруднить дальнейшую диагностику. Также необходимо акцентировать внимание лаборатории клиники на необходимости сохранения стекол с цитопрепаратами для их возможного пересмотра.

С родителями маленьких детей, или с самими мальчиками и юношами (для более старшего возраста), обязательно проводить беседу о возможности развития тестикулярного рецидива лейкоза. Следует подчеркнуть, что не всякая патология со стороны яичек является нейрорецидивом. Для бластной инфильтрации яичек характерны следующие характеристики: одностороннее или двустороннее увеличение яичек; их «каменистая» плотность; отсутствие или минимальная выраженность признаков воспаления: гиперемии и болезненности.

При лимфомах с поражением средостения (Т-клеточных лимфобластных лимфомах, медиастинальных лимфомах, ЛХ), когда локальный контроль включает в себя визуализацию органов грудной полости, нередко в ранние сроки после окончания терапии на компьютерной томографии (КТ) выявляется тимомегалия, развивающаяся компенсаторно в ходе иммунореаконституции [10]. Такие ситуации требуют дообследования (позитронно-эмиссионная томография) для дифференциальной диагностики с рецидивом или пристального динамического наблюдения.

Диагностика рецидивов редко бывает поздней, так как внимание врачей и родителей акцентировано именно на сохранении ремиссии. Любой рецидив, как и первичное заболевание, должен быть подтвержден на основании полного комплекса диагностических исследований, обязательных для диагностики данного заболевания, т.е.

с помощью гистологического/морфологического, иммунологического и, при возможности, генетического исследования субстрата. Исключительно клиническая констатация рецидива недопустима.

Вторичные опухоли

Самым опасным и коварным среди отдаленных эффектов химиолучевой терапии, вероятно, является многократное повышение риска развития второй и последующих опухолей. В нашей базе данных у 667 пациентов, перенесших онкологические заболевания, зарегистрировано 8 случаев вторичных опухолей (1,2 %); 5 из них — среди 569 пациентов, перенесших гемобластозы (0,9 %). Сроки от окончания химиотерапии до развития вторых опухолей у пациентов с гемобластозами варьировали от 3 (Ph⁺ ОЛЛ после лимфомы Беркитта) до 7 лет (аденокарцинома слюнной железы после Т-клеточной лимфобластной лимфомы, терапия включала краниальное облучение в дозе 12 Гр).

В качестве вторичной может развиваться практически любая опухоль. Помимо перечисленных, нами зарегистрирован ОМЛ, лимфобластная лимфома, папиллярный рак щитовидной железы, ОЛЛ (2 случая, один из них — у ребенка с первичным иммунодефицитом), опухоль головного мозга. У 2 пациентов мы наблюдали последовательное развитие 2 различных опухолей (ОЛЛ и ОМЛ после нейробластомы, рак щитовидной железы и гранулезоклеточная опухоль яичника у пациентки с рецидивирующей лимфобластной лимфомой с гетерозиготным носительством гена синдрома Ниймеген).

Таблица 1. Отдаленные побочные эффекты основных химиопрепаратов, применяющихся в современных протоколах терапии гемобластозов

Препараты или группы препаратов	Заболевания	Побочные эффекты	Методы диагностики	Примечания
Стероидные гормоны	ОЛЛ НХЛ ЛХ	Остеопороз	Денситометрия поясничного отдела позвоночника	Стероиды применяются относительно короткими курсами, поэтому тяжелые остеопорозы, задержка роста и катаракта встречаются редко
		Метаболический синдром / ожирение Задержка роста	Регулярная антропометрия с нанесением графика роста и веса на перцентильные кривые	
		Катаракта	Регулярный осмотр окулиста	
		Аваскулярные некрозы костей	Магнитно-резонансная томография (МРТ) кости при длительном болевом синдроме	Чаще поражается головка бедренной кости, но процесс возможен и в других костях
Антрациклины	ОЛЛ ОМЛ НХЛ ЛХ	Рестриктивная/дилатирующая кардиомиопатия	Электрокардиограмма (ЭКГ) и эхокардиограмма (Эхо-КГ)	Дозозависимый эффект. Редко бывает клинически значимой. Склонна развиваться и прогрессировать в поздние сроки (к 30–40 годам и позднее). Дополнительный фактор риска — облучение на область средостения

Препараты или группы препаратов	Заболева-ния	Побочные эффекты	Методы диагностики	Примечания
Метотрексат при внутривенном применении	ОЛЛ НХЛ	Печеночный фиброз	Ультразвуковое исследование (УЗИ), эластография печени	Развиваются крайне редко. Дополнительный фактор риска — облучение
		Легочный фиброз	Функция внешнего дыхания (ФВД) / спирометрия КТ легких	
Алкилирующие агенты (ифосфамид, циклофосфамид)	ОЛЛ НХЛ	Нарушения репродуктивной функции	Регулярная оценка полового развития, исследование половых гормонов	Дозозависимый эффект
		Вторичные опухоли, в том числе мочевого пузыря	Общий анализ мочи	
Вепезид	ОЛЛ (высокий риск) ОМЛ НХЛ ЛХ	Вторичные опухоли		
Инtrateкальное введение химиопрепаратов	ОЛЛ ОМЛ НХЛ	Нейрокогнитивные нарушения	Консультация психолога, специальное тестирование	
Препараты платины	ЛХ	Тугоухость	Аудиометрия	
Прокарбазин	ЛХ	Бесплодие у мужчин	Регулярная оценка полового развития, гормональный профиль, спермограмма	Практически в 100 % случаев приводит к мужскому бесплодию
		Вторичные опухоли		
Ритуксимаб	В-клеточные лимфомы	Гипогаммаглобулинемия	Контроль сывороточного IgG	Разрешается в течение 12 мес. При сохранении в более отдаленные сроки — показано иммунологическое обследование (иммунофенотипирование лимфоцитов, исследование количества В-клеток) — возможен недиагностированный первичный иммунодефицит
		Отсроченная лейкопения	Гемограмма	Разрешается самостоятельно, не требует применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора
Алкалоиды барвинка Цитозар Аспарагиназа Дакарбазин Аналоги пурина (6-МП, 6-ТГ)	Клинически значимые отдаленные побочные эффекты не описаны			

Столь широкий спектр заболеваний делает неосуществимой выработку алгоритма скрининга для всех возможных вариантов вторичных опухолей. Регулярные скрининговые обследования рекомендованы лишь для щитовидной и молочных/грудных желез после облучения головы, шеи и грудной клетки. В других случаях врачу, осуществляющему катам-

нестическое наблюдение, необходимо помнить о возможности развития вторичных опухолей, и при появлении жалоб назначать соответствующие обследования. Особое внимание следует обращать на жалобы, указывающие на патологию в тех анатомических регионах, которые подвергались воздействию лучевой терапии (ЛТ).



Последствия ЛТ на область шеи. Видно уменьшение шеи в объеме. Ребенок страдает первичным постлучевым гипотиреозом, получает заместительную терапию тироксином

Побочные действия химиопрепаратов

В целом современные протоколы терапии гемобластозов сформированы таким образом, что в большинстве случаев применения высоких доз химиопрепаратов удастся избежать, и тяжелые побочные эффекты, требующие интенсивного вмешательства, у детей развиваются редко.

В табл. 1 систематизированы основные отдаленные побочные эффекты химиопрепаратов, применяющихся в современных протоколах терапии. При подготовке таблицы использованы материалы издания «Survivors of childhood and adolescent cancer» [11].

Последствия лучевой терапии

ЛТ — одно из наиболее токсичных из всех возможных воздействий на опухолевую клетку, применяемых при гемобластозах у детей. При гемобластозах ЛТ проводится следующим категориям пациентов:

- больным ОЛЛ, ОМЛ и лимфобластными лимфомами (краниальное облучение 12 или 18 Гр; после рецидивов суммарная доза краниального облучения может достигать 30 Гр);

- мальчикам после тестикулярного рецидива ОЛЛ (облучение мошонки в дозе 15, 18 или 24 Гр);

- больным ЛХ (облучение первично пораженных зон в дозе 20–30 Гр);

- детям с поражением центральной нервной системы (ЦНС) при анапластических крупноклеточных лимфомах (терапия по протоколу NHL-BFM-95 предполагает краниальное облучение в дозе 18 Гр при поражении ЦНС);

- подросткам с медиастинальными лимфомами в некоторых случаях проводится облучение средостения (20–30 Гр).

Лучевое воздействие в дозе 20 Гр и более приводит к формированию рубцовых и фиброзно-склеротических изменений мягких тканей в облученной области, нарушению роста облученного региона (как следст-

Таблица 2. Отдаленные побочные эффекты ЛТ на различные анатомические области

Облученный регион	Возможные побочные эффекты	Методы диагностики	Примечание
Головной мозг	Нарушения нейрокognитивного развития	Консультация психолога, специальное тестирование	
	Вторичные опухоли головного мозга	Нейровизуализация при появлении неврологической симптоматики	
	Постлучевая катаракта	Регулярный осмотр окулиста	
Область шеи	Гипотиреоз	УЗИ щитовидной железы, уровень Т4 св и тиреотропного гормона	
	Вторичные опухоли щитовидной железы		
Средостение	Кардиомиопатия	ЭКГ, ЭхоКГ	Склонна развиваться и прогрессировать в поздние сроки (к 30–40 годам и позднее). Дополнительный фактор риска — применение антрациклинов
	Фиброз легких	ФВД/спирометрия КТ легких	
	Рак молочной/грудной железы	УЗИ молочных желез, маммография, МРТ молочных желез	Регулярные профилактические обследования и наблюдение маммолога рекомендовано начинать через 8 лет после ЛТ или с возраста 25 лет
Брюшная полость	Спаечная болезнь		
	Функциональная аспления		
Малый таз	Нарушения полового созревания и репродуктивной функции	Регулярная оценка полового развития, гормональный профиль, спермограмма	
Мошонка	Нарушения репродуктивной функции		

Таблица 3. Вариант плана наблюдения за пациенткой, перенесшей ЛХ. План разработан на основе рекомендаций протокола GPOH

Срок от окончания терапии / Обследование	1-й год	2-й год	3-й год	4–5-й годы	< 5 лет
Осмотр гематолога, рост, вес	1 × 3 мес	1 × 6 мес	1 × 6 мес	1 × 6 мес	1 × 12 мес
Общий анализ крови + скорость оседания эритроцитов	1 × 3 мес	1 × 6 мес	1 × 6 мес	1 × 6 мес	1 × 12 мес
Рентгенограмма грудной клетки в 2 проекциях			1 × 6 мес	1 × 6–12 мес	По показаниям
УЗИ брюшной полости	1 × 3 мес	1 × 3 мес	1 × 6 мес	1 × 6–12 мес	1 × 12 мес
КТ грудной клетки, брюшной полости	1 × 6 мес	1 × 6–12 мес	При патологии на рентгенограмме или УЗИ		
ФВД	1 × 12 мес	1 × 12 мес	1 × 12 мес	По показаниям	
УЗИ щитовидной железы, уровень гормонов щитовидной железы	1 × 12 мес	1 × 12 мес	1 × 12 мес	1 × 12 мес	1 × 12 мес
Половые гормоны, консультация эндокринолога, гинеколога	По показаниям				
ЭКГ, ЭхоКГ		1 × 12 мес		1 × 12 мес	По показаниям
Маммография					Ежегодно после достижения 25 лет

вие — диспропорциональному или асимметричному телосложению). В облученных зонах нередко изменения со стороны мягких тканей: уплотнение и гиперпигментация кожи, дистрофия подкожной клетчатки, склерозирование мышц; пациенты жалуются на нарушение подвижности, ощущение скованности в облученной области. Выраженность таких изменений тем больше, чем младше возраст ребенка на момент облучения и чем выше доза ЛТ.

На рисунке представлена фотография ребенка, перенесшего облучение на область шеи в дозе 54 Гр.

В табл. 2 приведены основные побочные эффекты ЛТ в зависимости от облученного региона. Локальные эффекты, общие для всех регионов, опущены.

Организация катamnестического наблюдения

Для рационального осуществления наблюдения за пациентом, перенесшим онкогематологическое заболевание, ключевым фактором является планирование такого наблюдения сразу после окончания специфической терапии. На основе информации о заболевании и перенесенном лечении определяются органы и системы, со стороны которых риск развития отдаленных побочных эффектов наиболее высок, и формируется индивидуальный план наблюдения за пациентом. Родителей или лиц, ухаживающих за ребенком, необходимо информировать о важности своевременных контрольных обследований для раннего выявления и лечения возможных побочных эффектов. При наличии такого плана наблюдение может прово-

диться не только гематологом, но и педиатром общей практики.

Табл. 3 представляет собой пример плана наблюдения за пациенткой, перенесшей терапию по протоколу DAL/GPOH-2002 по поводу ЛХ IIIВ стадии с поражением шейно-ключичных лимфатических узлов, средостения, внутрибрюшных и паховых лимфатических узлов. Терапия включала в себя 2 блока по схеме ОЕРА, 4 блока COPDAC и ЛТ на первично-пораженные области (лимфатические узлы шеи и средостения, забрюшинные и паховые) в дозе 20 Гр. Подобный план может быть выдан на руки родителям и передан в учреждение первичного звена по месту жительства. В зависимости от изменений в состоянии ребенка объем и кратность обследований могут меняться.

Заключение

Задача педиатрической онкогематологии состоит не только в том, чтобы избавить ребенка от злокачественной опухоли. Качество жизни излеченного пациента и его семьи после завершения специального лечения должно страдать минимально. Результаты лечения гемобластозов у детей определяются множеством факторов, и среди них не только максимально раннее выявление заболевания и адекватно проведенная риск-адаптированная терапия, но и рационально спланированное, продуманное наблюдение по окончании лечения. Без катamnестического наблюдения невозможна оценка ни эффективности, ни токсичности проведенной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Perthes G.C. Über den Einfluss der Röntgenstrahlen auf epitheliale Gewebe, insbesondere auf das Carcinom (О влиянии рентгеновских лучей на эпителиальную ткань, в особенности на карциному). Archiv für klinische Chirurgie. Berlin, 1903.
2. PanCare (Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer). www.pancare.eu.
3. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers, version 4.0. (October, 2013). Children's Oncology Group. www.survivorshipguidelines.org.
4. Моисеенко Е.И., Заева Г.Е., Валентей Л.В. и др. Некоторые показатели излеченности и качества жизни детей с онкологическими заболеваниями в Москве. Педиатрия 1999;3:48–52. [Moiseenko E.I., Zaeva G.E., Valentey L.V. et al. Some cure rates and quality of life in children with cancer in Moscow. *Pediatrriia = Pediatrics* 1999;3:48–52. (In Russ.)].
5. Ткаченко И.В., Тесленко Б.В., Рогачева Е.Р. и др. Состояние здоровья детей, излеченных от онкогематологических заболеваний. Вопросы практической педиатрии 2009;5:24–31. [Tkachenko I.V., Teslenko B.V., Rogacheva E.R. et al. The state of health of children cured from malignant tumors. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics* 2009;5:24–31. (In Russ.)].
6. Губернаторова Е.Е., Павлова М.Г., Мельниченко Г.А. и др. Эндокринные и репродуктивные нарушения у мужчин, получавших лечение по поводу медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза в детстве. Проблемы эндокринологии 2014;1:18–23. [Gubernatorova E.E., Pavlova M.G., Melnichenko G.A. et al. Endocrine and reproductive disorders in men treated for medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Problemy endokrinologii = Endocrinology Problems* 2014;1:18–23. (In Russ.)].
7. Кузнецова Г.Б., Беляев А.Ф., Павлушенко Е.В. и др. Вегетативная регуляция сердечного ритма у детей в разные сроки ремиссии онкологических заболеваний на фоне комплексной реабилитации. Дальневосточный медицинский журнал 2008;1:76–9. [Kuznetsova G.B., Belyaev A.F., Pavlushchenko E.V. et al. Autonomic regulation of heart rate in children during complex rehabilitation in remission of cancer. *Dalnevostochniy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2008;1:76–9. (In Russ.)].
8. Феоктистов Р.И., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю. и др. Функция щитовидной железы после комбинированной терапии болезни Ходжкина у детей и подростков. Онкогематология 2011;1:35–8. [Feoktistov R.I., Abugova Yu.G., Dyakonova Yu.Yu. et al. Thyroid dysfunction in children and adolescents after combined therapy of Hodgkin disease. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2011;1:35–8. (In Russ.)].
9. Приказ Минздравсоцразвития России № 255н от 20 апреля 2010 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями». [„On approving the procedure of medical care in children with cancer“. Order of the Ministry of Health of Russian Federation № 255n; 20 April 2010. (In Russ.)].
10. Ustaalioglu B.B., Seker M., Bilici A. et al. The role of PET-CT in the differential diagnosis of thymic mass after treatment of patients with lymphoma. *Med Oncol* 2011;28(1):258–64.
11. Schwartz C.L., Hobbie W.L., Constine L.S., Ruccione K.S. (eds). Survivors of childhood and adolescent cancer. A multidisciplinary approach. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005, Germany.

Фундаментальные и клинические исследования в онкологии. Существуют ли предпосылки для прорыва?

Н.В. Жуков^{1,2}, С.А. Румянцев^{1,2}, С.А. Лукьянов^{1,3}

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;

117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³ФГБУН ИБХ имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

117997, Россия, ГСП-7, Москва, улица Миклухо-Маклая, 16/10

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

Появление противоопухолевых препаратов совершило революцию в лечении злокачественных новообразований, позволив добиться излечения пациентов с рядом ранее фатальных заболеваний или продления жизни у больных с неизлечимыми опухолями. В настоящее время зарегистрировано уже более 100 противоопухолевых препаратов, многие из которых разработаны в последние годы с использованием самых современных достижений в области молекулярной биологии опухолей. Одновременно цена новых противоопухолевых препаратов растет темпами, значимо опережающими увеличение эффективности противоопухолевой терапии. Подобная ситуация наблюдается во многом из-за того, что сложившаяся система внедрения новых противоопухолевых препаратов не выполняет исходно возложенных на нее задач.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, противоопухолевая терапия, клинические исследования, стандарты лечения, фармакоэкономика

Basic and clinical research in oncology: is there background for a breakthrough?

N.V. Zhukov^{1,2}, S.A. Rumyantsev^{1,2}, S.A. Lukyanov^{1,3}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

1, Ostrovityanova st., Moscow, Russia, 117997;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198;

³M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow; 16/10, Miklukho-Maklaya st., Moscow, GSP-7, Russia, 117997

The appearance of anticancer drugs dramatically changed cancer treatment, allowing patients with a number of previously fatal diseases to achieve cure and prolong life in patients with incurable tumors. More than 100 anticancer drugs registered to date, many of which have been developed in recent years using the latest advances in tumors molecular biology. At the same time the price of new anticancer drugs increases much faster than efficacy of anticancer therapy. The situation is due largely to the fact that the current system of introduction of new anticancer drugs not performing initial tasks.

Key words: malignant tumors, cancer therapy, clinical trials, treatment standards, pharmacoeconomics

Введение

Последние 30–40 лет происходит активное совершенствование лекарственной терапии опухолей, которая, без сомнений, останется основным драйвером прогресса онкологии в обозримой перспективе. Хирургический и лучевой методы, доминировавшие в онкологии еще в середине XX века, и в настоящее время остаются важной составляющей рутинного лечебного процесса (локальный контроль), однако потенциал их развития ограничен лишь технологическими усовершенствованиями.

В большинстве случаев прогноз онкологических пациентов (даже при исходно локализованном опухолевом процессе) определяется системным характером заболевания, требующим системного лекарственного воздействия. Благодаря развитию лекарственного ле-

чения получили реальный шанс на выздоровление многие больные, страдавшие ранее абсолютно фатальными опухолями. За счет лекарственного лечения удалось в той или иной мере увеличить выживаемость пациентов с неизлечимыми диссеминированными опухолями, а за счет внедрения адъювантной лекарственной терапии — долю излеченных больных с ранними стадиями болезни.

За последние годы список доступных противоопухолевых препаратов значимо расширился (в настоящее время их насчитывается более 100) и продолжает пополняться со все возрастающей скоростью: если на заре развития химиотерапии появление каждого цитостатика являлось знаковым событием, то в настоящее время ежегодно регистрируется 3–5 новых противоопухолевых препаратов. При этом сейчас боль-

Результаты регистрационных исследований эффективности некоторых современных противоопухолевых препаратов

Препарат (сравниваемые режимы)	Заболевание	Выживаемость (мес)*	Абсолютное различие в выживаемости
Гемцитабин (гемцитабин vs 5-фторурацил) [1]	Рак поджелудочной железы	5,65 vs 4,1	6 нед
Эрлотиниб (гемцитабин +/– эрлотиниб) [2]	Рак поджелудочной железы	6,24 vs 5,91	11 дней
Бевацизумаб (FOLFOX +/– бевацизумаб) [3]	Колоректальный рак, 1-я линия	8 vs 8,4	1,4 мес**
Цетуксимаб (цетуксимаб +/– FOLFIRI) [4]	Колоректальный рак, 1-я линия, без учета статуса KRAS	8,9 vs 8,0	27 дней**
Бевацизумаб (бевацизумаб +/– доцетаксел) [5]	Рак молочной железы (РМЖ), 1-я линия	8 vs 8,8	24 дня**
Эрибулин (эрибулин vs лечение выбора) [6]	РМЖ, > 2 линий	13,1 vs 10,6	2,5 мес
Лапатиниб (капецитабин +/– лапатиниб) [7]	РМЖ, после терапии трастузумабом	6,2 vs 4,3	1,9 мес**
Трастузумаб (адъювантная химиотерапия +/– трастузумаб) [8]	РМЖ, адъювантная терапия	2-летняя выживаемость 92,4 % vs 89,7 %	2,7 %

* – все различия статистически значимы; ** – различия в общей выживаемости (ОВ) недостоверны, приведены данные выживаемости без прогрессирования.

шинство из них создается уже под конкретную мишень (т. е. синтезируется препарат с заранее ожидаемыми свойствами), что резко отличается от эмпирического поиска противоопухолевых субстанций в недавнем прошлом, когда сначала обнаруживалась активность препарата, а лишь затем изучался механизм его действия. Значимо изменилась и методология адаптации новых препаратов, предусматривающая сейчас многоуровневую систему доклинических и клинических испытаний.

Однако уже очевидным является и то, что несмотря на все теоретические предпосылки для нового прорыва в онкологии, абсолютный выигрыш от внедрения противоопухолевых препаратов с годами значимо не нарастает: прибавка в медиане выживаемости, как и в эпоху эмпирической химиотерапии, измеряется неделями и месяцами (таблица).

Из-за чего же огромные вложения в фундаментальную онкологию, приведшие к гораздо более глубокому пониманию биологии опухоли, открытию новых мишеней для противоопухолевой терапии, созданию десятков новых препаратов, не привели к достижению столь же значимых успехов? Как нам кажется, наблюдаемый дисбаланс является не следствием недостатка эффективных методов изучения опухолей или низкой эффективности современных противоопухолевых препаратов, а следствием недостаточно эффективного подхода к их адаптации и внедрению. И современная концепция «доказательной медицины», клинических исследований, стандартов лечения и т. д. лишь усугубляет ситуацию, а не способствует ее разрешению.

Для понимания сложившейся ситуации целесообразно разбить процесс совершенствования противоопухолевого лечения на 2 составные части.

1. Научный процесс – изучение биологии злокачественных опухолей, поиск мишеней для противоопухолевой терапии, попытка выявления новых препаратов и методов противоопухолевого лечения (формирование и тестирование научных гипотез).

2. Регуляторные и формализующие нормы – обеспечение достоверности полученных данных, регуляция процесса создания препаратов, их апробации и регистрации.

Безусловно, для достижения оптимальных результатов важны обе составляющие, но «созидательной» является лишь первая часть процесса, позволяющая найти что-то новое. Регуляторные же нормы служат лишь «обслуживающей» составляющей, позволяющей (потенциально) оптимизировать процесс внедрения полученных научных результатов. К сожалению, современная система «доказательной медицины», созданная для облегчения научного поиска и оптимизации использования его результатов, нередко превращается в тормоз прогресса.

Изучение биологии опухолей и механизма действия противоопухолевых препаратов

Данная категория исследований, относящаяся в большей степени к фундаментальной науке, является наиболее «творческой» и наименее зарегулированной составляющей научного поиска.

И здесь видны, пожалуй, наибольшие успехи. Произошло значимое расширение спектра доступных

«инструментов» для изучения опухолей: на место световой микроскопии пришли методики секвенирования генома и методы моделирования биологических процессов *in silico*. Более того, большинство новых технологий (во многом благодаря снижению цены исследований) перешло из разряда эксклюзивных тестов, доступных только для ведущих лабораторий мира, в разряд почти рутинно выполняемых манипуляций. Стоимость секвенирования генома снизилась с 10 млрд долларов (столько стоил первый расшифрованный геном) до примерно 1 тыс. долларов в настоящее время.

Изменились представления о биологии опухолевой прогрессии — на смену простому представлению об опухоли как о совокупности быстро делящихся клеток пришло гораздо более комплексное представление, включающее многоуровневую систему регуляции и взаимодействия с организмом. Понимание того, что в прогрессию опухоли вовлечено множество процессов, таких как постоянная активация пролиферативных и подавление антипролиферативных сигнальных путей, активация инвазии и метастазирования, включение механизмов репликационного «бессмертия» и замедление естественной гибели клеток, активация ангиогенеза, изменение клеточного метаболизма, возможность избежать иммунного ответа, нестабильность генома и т.д. [9], привело к кардинальному изменению взглядов на противоопухолевую терапию. От простых представлений о необходимости использования все более сильных клеточных ядов (цитостатиков) для разрушения генетического аппарата быстро делящихся клеток онкологи перешли к созданию препаратов, целенаправленно воздействующих на уязвимые системы опухолевой клетки, отличающие ее от нормальных клеток организма. Практически для каждого отличительного «признака» опухолевых клеток в настоящее время созданы новые группы препаратов направленного действия: блокаторы сигнальных активирующих путей (иматиниб, gefitinib, vemurafenib, trastuzumab и т.д.), антиангиогенные препараты (bevacizumab, aflibercept, sunitinib, pazopanib и т.д.), ингибиторы сигналов, тормозящих иммунный ответ (ипилимумаб, pembrolizumab), препараты, вмешивающиеся в метаболизм энергии опухолевой клетки (temsirolimus, everolimus), нарушающие репарацию генома (olaparib).

Список новых потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии огромен [9], и для каждой из них есть достаточно большое досье из теоретических предпосылок, объясняющих, почему воздействие на данную мишень должно привести к революционным изменениям лекарственной терапии опухолей. Часть из этих теоретических предпосылок подтверждена данными предклинических и клинических исследований разной степени зрелости.

Однако, несмотря на то, что с формальной точки зрения мы все дальше отходим от эмпирического пои-

ска противоопухолевых препаратов, процесс разработки перестает быть эмпирическим лишь на этапе создания самой молекулы. Знание мишени для нового препарата и подтверждение его эффективности в доклинических испытаниях далеко не всегда транслируется в высокую клиническую эффективность препарата. Так, например, теоретические предпосылки для создания иматиниба и антиангиогенных препаратов выглядели одинаково привлекательно (как блокада Bcr-Abl при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ), так и прекращение кровоснабжения опухолей теоретически могли реализоваться в блестящие успехи), но при дальнейших испытаниях иматиниб показал действительно революционные результаты [10], а большинство антиангиогенных препаратов так и борются за месяцы выживаемости без прогрессирования [11].

С нашей точки зрения, вне зависимости от того, каким образом (целенаправленно или эмпирически) был найден препарат, основным фактором, определяющим его возможность показать по-настоящему клинически значимый эффект, является применение в популяции больных, опухоли которых к нему чувствительны. Однако до настоящего времени ответ на вопрос, у кого (в какой популяции) будет работать новый препарат и будет ли он работать вообще, можно получить лишь в рамках клинических испытаний. Современная система доклинических испытаний и моделирования эффективности совершает слишком много ошибок для того, чтобы служить надежным ориентиром для прогнозирования эффекта в клинике. Во многом это связано с несовершенством методик, основанных на тестировании препаратов на клеточных линиях или ксенографтах [12]. Однако даже изучение образцов опухолей, полученных у пациентов в процессе проведения клинических испытаний, часто не дает возможности получить достаточно информации о механизмах, отвечающих за чувствительность или резистентность к терапии.

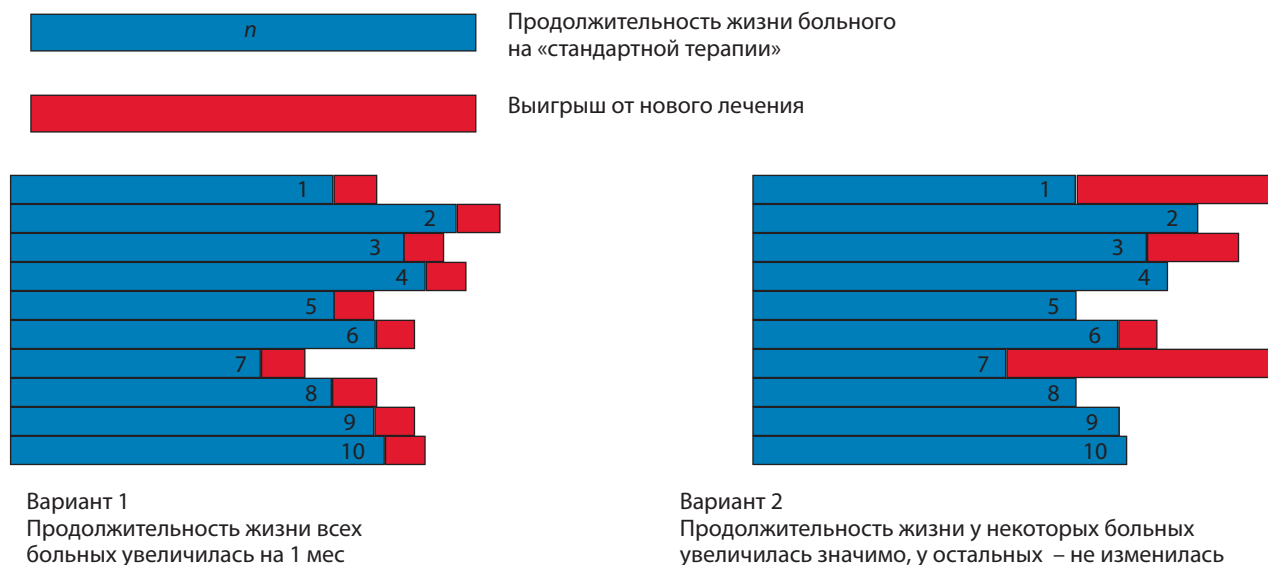
Клинические исследования

От момента выявления перспективной субстанции, показавшей противоопухолевую активность, до ее клинической адаптации в настоящее время проходит около 5–10 лет. Все это время занимают клинические исследования.

При этом клинические исследования составляют значительную (если не основную) часть стоимости новых противоопухолевых препаратов. И все усложняющиеся правила проведения исследований увеличивают ее все больше и больше.

Согласно доступным online данным [13], за период с 2008 по 2011 г. средние затраты на участие 1 пациента в исследовании III фазы увеличились почти вдвое — с 25 707 до 47 095 долларов. В результате затраты, необходимые для вывода одного препарата на рынок, могут составлять сотни миллионов и даже миллиарды долларов, что сопоставимо с ресурсами, выделенными

Увеличение медианы выживаемости на 1 мес



Возможные объяснения небольшой прибавки в выживаемости

на всю модернизацию фармацевтической промышленности в РФ. Исследования, инициированные академическими институтами и исследовательскими группами, стоят несколько дешевле, однако при сложившейся системе и их стоимость исчисляется сотнями тысяч и миллионами долларов.

По определению основной целью клинических исследований должно быть выявление наилучших видов терапии, отсеечение неэффективных или небезопасных методик и в итоге предоставление больным лечения, способного максимально продлить их жизнь и улучшить ее качество. Важным является и экономический аспект, так как система доказательной медицины изначально задумывалась как возможность поиска оптимальных по соотношению цена/эффект методов лечения.

Однако достигает ли существующая система поставленных целей? Судя по существующей практике – нет. Возможно, это связано с тем, что цели основных участников процесса исследований не совпадают с декларируемыми. Основной целью фармацевтических компаний, являющихся главными разработчиками препаратов и спонсорами клинических исследований, является регистрация новых препаратов и получение прибыли. Основной целью академических центров и исследовательских групп (спонсорами которых, к сожалению, прямо или косвенно остаются в основном все те же фармацевтические компании) – публикация в престижном журнале и получение новых грантов на исследование. Целью регистрирующих и контролирующих органов – контроль над неукоснительным соблюдением тех формальных норм и правил, которые они сами и установили. Повышение же безопасности и эффективности лечения, к сожалению, по сути, остается

за рамками этого процесса, хотя и декларируется в качестве приоритетной цели всеми его участниками. Так же за рамками процесса клинических испытаний остается и «академическая» часть процесса совершенствования противоопухолевого лечения – большинство из них отвечает на простой вопрос «лучше или хуже новый препарат (методика), чем ранее существовавшие?». При этом вопросы: кому среди больных, включенных в исследование, помогает новый препарат, почему он не помогает остальным в рамках регистрационных исследований, не задаются. В лучшем случае проводится формальный субанализ с исследованием ограниченного количества факторов, потенциально способных повлиять на селекцию больных. С сожалением необходимо отметить, что это касается не только исследований, инициированных фармацевтическими компаниями (с целью регистрации препарата), но и исследований, проводимых независимыми (академическими) центрами. Получив благодаря более интенсивному лечению 5–10 % прибавку в выживаемости у больных с неблагоприятным прогнозом, исследователи рекомендуют использовать новые варианты терапии для всех больных группы, «забывая», что и до его введения, несмотря на неблагоприятный прогноз, многие пациенты излечивались при использовании предыдущего подхода к терапии [14].

Очевидно, что для регистрации препаратов и/или публикации результатов в престижном журнале исследования должны строго соответствовать регуляторным нормам и правилам (GCP, GLP, GMP, Хельсинкская декларация и т. д.). И эти нормы в большинстве случаев соблюдаются. Однако они в большинстве своем защищают лишь от явной недобросовестности исследователя: подтасовок фактов и результатов, опре-

деленных видов статистических погрешностей и т. д., но при этом никоим образом не влияют на суть исследований.

Возможно, именно поэтому после проведения прекрасно организованных с формальной точки зрения исследований, подвергающихся активному контролю со стороны многочисленных организаций (NCI, FDA, EMEA, наблюдательные советы, этические комитеты и т. д.), мы постоянно получаем препараты и комбинации, эффективность которых превосходит ранее имевшиеся в нашем арсенале на несколько месяцев медианы выживаемости при паллиативном лечении (или 3–5 % 5-летней выживаемости при куративной терапии). Однако при анализе, по сути, часто оказывается, что столь незначительный выигрыш связан не с тем, что эти 1–2 мес (или 3–5 %) являются пределом эффективности новых препаратов, а с тем, что популяция больных, получивших терапию в рамках исследования, гораздо больше, чем популяция тех, кто от нее реально выигрывает (рисунок). И основной причиной многочисленности пациентов в клинических исследованиях является не необходимость их высокой достоверности, а необходимость выявить весьма небольшое ожидаемое различие в результатах. Это прекрасно видно из статистических разделов исследований, включающих сотни и тысячи больных. При анализе этих разделов, описывающих ожидаемое различие в эффективности, очевидным становится то, что большие по количеству включенных больных (и дорогостоящие) исследования всегда направлены на поиск маленьких различий.

И такая ситуация сложилась уже достаточно давно. Так, например, согласно метаанализу большого количества исследований, адъювантная терапия тамоксифеном при эстроген-зависимом РМЖ увеличивает 10-летнюю ОВ радикально оперированных больных с 69 до 77 %, т. е. из 100 пролеченных больных 8 будут живы на протяжении 10 лет и более именно благодаря применению тамоксифена [15]. Но из этих цифр одновременно можно сделать и другой вывод — 92 из 100 женщин получают подобное лечение «впустую»: 69 из них прожили бы этот срок и без назначения тамоксифена, а 23 — погибли несмотря ни на хирургическое, ни на лекарственное лечение. Когда на «смену» тамоксифену в 1990-х пришли новые (более дорогостоящие) препараты — ингибиторы ароматазы, они вновь испытывались и внедрялись по аналогичному принципу и в той же популяции больных. Результат оказался ожидаемым, так как исследования изначально предусматривали поиск «малых различий в больших (точнее, очень больших) группах больных». В исследованиях по адъювантному использованию ингибиторов ароматазы, включавших от 2 до 8 тыс. пациентов, выявлялось статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости на 3–5 %, а однозначные различия в ОВ в большинстве из них так и не были показаны [16, 17]. Аналогичная ситуация

наблюдалась и при внедрении большинства других новых препаратов при солидных опухолях.

Привел ли такой подход к улучшению результатов лечения солидных опухолей? Безусловно! Так, по данным клиники MD Anderson, между 1944 и 2004 гг. 10-летняя ОВ больных ранним РМЖ с пораженными лимфатическими узлами увеличилась с 16 до 74 %, а у больных с отдаленными метастазами — с 3 до 22 % [18], что обусловлено частичной суммацией эффектов различных новых препаратов и режимов, внедренных за это время. Однако для каждого из внедренных препаратов оставался практически неизменным общий недостаток — новый препарат (подход) оказывался более эффективным лишь у небольшого числа больных (которые и давали «прибавку» в выживаемости), остальные же пациенты от его использования не выигрывали (имели ровно такие же результаты лечения, как и на терапии предыдущего поколения). При этом выявление группы больных, выигрывающих от новой терапии, практически никогда не являлось первичной целью исследований. И с каждой последующей попыткой улучшить ранее достигнутые результаты в той же самой широкой (не селектированной) группе пациентов соотношение затраты/эффект становится все больше.

Аналогичная ситуация начинает складываться и в онкогематологии. Онкогематологи, еще недавно значимо ограниченные в выборе препаратов (алкилирующие цитостатики, антрациклины, прокарбазин, цитарабин, метотрексат, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа, винка-алкалоиды, интерферон и кортикостероиды), шли по пути оптимизации их применения. В рамках преимущественно академических (а не индуцированных фармацевтическими компаниями) исследований выделялись прогностические группы, изучались молекулярные и клинко-морфологические предикторы ответа на лечение, совершенствовались комбинации, составляемые из весьма скудного набора доступных цитостатиков. Яркой демонстрацией блестящих результатов подобного подхода можно считать острый лимфобластный лейкоз — заболевание, при котором, имея тот же набор цитостатиков, что и в 1970-х годах, онкогематологам удалось увеличить долю излеченных больных с 10 до 60 % у взрослых и почти 90 % у детей. Аналогичных результатов удалось добиться и при лимфоме Ходжкина и лимфоме Беркитта. В отношении «менее успешных» по шансу на излечение онкогематологических заболеваний, таких как острый миелоидный лейкоз или неходжкинские лимфомы, искали пути оптимизации терапии, тестировались новые препараты и режимы, однако увеличение частоты ремиссий или выживаемости без прогрессирования в большинстве случаев не являлось критерием для безусловной адаптации новых «революционных» подходов. Благодаря этому режим СНОР сохранил статус «золотого стандарта» лечения неходжкинских лимфом на протяжении более 30 лет, а не преобразовался в ре-

жим с включением новых и более дорогостоящих антрациклинов, винка-алкалоидов, кортикостероидов или алкилирующих препаратов. В отношении же ряда заболеваний, таких как ХМЛ, лимфомы низкой степени злокачественности, хронический лимфолейкоз, гематологи просто признались, что пока не могут сделать ничего существенного, и на долгие годы эти заболевания остались на дешевой «терапии сдерживания». Во многом подобный путь развития специальности был обусловлен и тем, что до недавнего времени «онкогематология» была не очень интересна фармацевтическим компаниям. В те времена, когда цитостатики стоили относительно недорого (десятки или сотни долларов США), коммерческого смысла в замещении, например, одного антрациклина на другой — новый (превосходящий эффективность предыдущего препарата на несколько процентов, но при этом более дорогой) в небольшой по сравнению с солидными опухолями популяции гематологических больных не было. Деньги, вложенные в регистрационные исследования нового относительно недорогого препарата для использования у нескольких тысяч гематологических больных, никогда не вернулись бы фармкомпаниям.

Показательной можно назвать историю разработки иматиниба, положившего начало действительно дорогостоящей терапии в онкогематологии. Препарат был синтезирован в 1992 г. (в эпоху относительно дешевой противоопухолевой терапии), и уже через год его высокая эффективность была показана в доклинических испытаниях. Однако клинические испытания иматиниба начались лишь в 1998 г., так как разработчики препарата не могли найти компанию, которую заинтересовал бы потенциально высокоэффективный препарат для применения у очень ограниченного контингента больных (всего лишь около 5–6 тыс. человек в США заболевают ХМЛ ежегодно) [19]. Расходы на поиск и клинические испытания новых препаратов, пусть и обладающих очень высокой эффективностью, но в очень малой популяции больных, были неприемлемо велики в эпоху дешевых цитостатиков. Проблема иматиниба была решена за счет разрешения компании-производителю значимо (по сравнению с себестоимостью производства) увеличить цену препарата. Благодаря этому больные ХМЛ все же получили возможность лечиться иматинибом, что кардинально улучшило прогноз заболевания. Однако одновременно такие инновационные и, безусловно, жизненно спасающие онкогематологические препараты, как, например, иматиниб и ритуксимаб, открыли «ящик Пандоры» в области онкогематологии.

Каждая последующая попытка улучшить результаты, уже достигнутые этими препаратами, будет стоить еще дороже, так как популяция больных, которым понадобится подобное лечение, будет еще меньше — значительная часть пациентов получает максимум возможного от лечения препаратом-предшественником. Согласно данным анализа, выживаемость боль-

ных ХМЛ, сохранивших на фоне терапии иматинибом полную цитогенетическую ремиссию на протяжении 2 лет, равна продолжительности жизни, сопоставимой по возрасту популяции лиц, не страдающих ХМЛ [20]. Очевидно, что у этих больных лечение иматинибом является оптимальным и достаточным. Улучшения результатов лечения требуют лишь пациенты, опухоли которых оказались резистентными к иматинибу (около 20 % случаев). В настоящее время созданы препараты следующего поколения, эффективные у больных, опухоль которых оказалась резистентна к иматинибу (дазатиниб и nilотиниб). Однако если лечить с помощью новых препаратов только больных, не ответивших на терапию иматинибом или потерявших ответ на нее, то сколько из тех 5–6 тыс. пациентов с ХМЛ в США будут получать новые препараты? И сколько стоили бы эти препараты, если перед их внедрением в очень небольшой популяции все равно нужно было бы проводить весь спектр современных клинических исследований? Ярким примером внедрения «инновационных» препаратов в лечение крайне ограниченной группы больных можно назвать использование моноклональных антител esculizumab (Soliris) при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, встречающейся примерно в 5–10 раз реже, чем, например, апластическая анемия. Год подобной терапии для 1 пациента стоит в настоящее время более 400 тыс. долларов США.

В связи с этим напрашивается вполне простой ответ — новые препараты должны занять место иматиниба, т.е. применяться у всех больных ХМЛ! И судя по тому, что они испытывались и получили регистрацию в качестве первой линии терапии без всяких ограничений, подобный процесс уже «пошел». Казалось бы, что в этом плохого — больные с резистентными к иматинибу вариантами ХМЛ получают шанс на изначальное назначение им более эффективных препаратов, а больные с чувствительным к иматинибу заболеванием, скорее всего, ничего от такой замены не потеряют (хотя и не приобретут). Такой подход потенциально позволит при не столь уж значительном повышении цены обеспечить современным лечением всех больных ХМЛ. Однако если этот подход будет принят, то, по нашему мнению, он начнет тот процесс, который уже долгие годы происходит в лечении солидных опухолей. Очевидным является и то, что современная система клинических испытаний сама «подталкивает» компании к необходимости расширения показаний к применению, так как в противном случае цена препаратов будет за пределами психологических (и любых других) границ готовности платить.

Остается проблемой и внедрение вновь появившихся препаратов в клиническую практику. К сожалению, после блестяще формализованных испытаний (с четкими критериями отбора, оценки эффекта и т.д.), направленных на то, чтобы полностью и однозначно определить, в каких клинических ситуациях

должен применяться тот или иной препарат, после выхода в рутинную практику препараты активно используются off-label (вне показаний в инструкции) или со всевозможными допущениями, что мотивируется необходимостью «индивидуализации лечения». Большие рандомизированные исследования, посвященные исследованию антиангиогенных препаратов (бевацизумаб, сорафениб, пазопаниб, сунитиниб, акситиниб) при раке почки, были проведены на популяции больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по шкале MSKCC. Однако и в рутинной практике, и в тех же рекомендациях признанных онкологических сообществ предусматривается их использование у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Получают лечение и больные, характеристики которых значимо отличаются от характеристик, предусматривавшихся критериями включения в регистрационные исследования. С весьма спорными результатами: согласно исследованию D.Y. C. Heng et al. [21], результаты применения этих препаратов в популяции больных, отличных от участвовавших в клинических исследованиях, значимо уступали таковым, полученным в рамках исследований (медиана выживаемости без прогрессирования — 5,2 vs 8,8 мес, медиана ОВ — 14,5 vs 28,8 мес; $p < 0,0001$). Более того, в отличие от регистрационных исследований, эти пациенты уже не имеют контрольной группы, и мы применяем препараты, не будучи уверенными в том, что они действительно увеличивают выживаемость по сравнению с ранее существовавшим лечением. Таким образом, препараты, на регистрационные испытания которых затрачены огромные средства (включенные в их стоимость), в итоге без всяких дополнительных формализованных исследований применяются в совсем другой популяции больных. Если же рассматривать редкие нозологии или группы пациентов (например, опухоли детского возраста), то очень многие препараты используются off-label, но с хорошим эффектом. Отсутствие больших рандомизированных исследований (и показаний в инструкциях) не мешает с успехом применять ифосфамид во 2-й линии лечения лимфом, паклитаксел — при герминогенных опухолях, и большинство цитостатиков в детской практике. В этом случае возможность миновать систему общепризнанных испытаний (большинство препаратов и режимов используется в данной категории больных на основании небольших исследований II фазы) позволяет получать удовлетворительные результаты лечения без больших финансовых расходов.

Так может быть, существующая система позволяет подстраховывать пациентов от непредвиденной токсичности нового лечения? Безусловно, существующая система учета побочных эффектов является крайне надежной и предусматривает систематическое сообщение о любых нежелательных явлениях. К примеру, в одном из исследований уже зарегистрированного

препарата за месяц было получено более 600 сообщений о серьезных нежелательных эффектах (SAE) [22], а более 16 % стоимости другого observationalного исследования составили расходы на взаимодействие с наблюдательными органами, контролирующими его «безопасность» [23]. Согласно высказыванию Dr. Greg Koski (бывшего директора US Office for Human Research Protection), современная система контроля безопасности в большей степени направлена на защиту себя от исков, чем на защиту пациентов от непредвиденной токсичности [24]. Прекрасной иллюстрацией этого могут служить недавно опубликованные данные о фатальной токсичности антиангиогенных препаратов. Несмотря на то, что согласно данным прекрасно организованных контролируемых исследований препараты являются хорошо переносимыми, при объединении результатов лечения 4679 пациентов, принимавших участие в исследованиях сорафениба, сунитиниба и пазопаниба, оказалось, что частота фатальных побочных эффектов была в 2 раза выше по сравнению с контролем/плацебо (1,5 против 0,7 %; $p = 0,023$). Аналогичные результаты были получены и после анализа данных более 10 тыс. пациентов, принимавших участие в исследованиях с бевацизумабом (частота фатальных побочных эффектов 2,5 % против 1,7 % в группе контроля; $p = 0,01$) [25, 26]. После прекращения активной промоции ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной терапии при рецептор-позитивном РМЖ стали появляться публикации о том, что эти препараты могут увеличивать риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений [27]. Хорошо видно несовершенство существующей системы клинических исследований в отношении заявленной цели «безопасность лечения» и по постоянно появляющимся уже после регистрации препаратов «black box warning» (предупреждениям о серьезных побочных эффектах) на их зарубежных инструкциях [28].

Крайне негативным последствием самодостаточной (работающей преимущественно на саму себя) структуры клинических исследований является и то, что ряд действительно важных и нужных идей не могут быть реализованы в связи с невозможностью пройти бюрократические барьеры. Многие небольшие исследовательские компании и академические институты даже в США не в состоянии преодолеть барьер административного регулирования, когда согласование проводимого исследования может занять годы, после чего само исследование уже перестает представлять интерес.

Прекрасной иллюстрацией «результативности» современных клинических исследований может служить сопоставление зарубежных (Великобритания) инструкций к препаратам, содержащим одно и то же действующее вещество — доксорубин гидрохлорид, но в разных формах [29]. Список показаний к «классическому» доксорубину гидрохлориду, зарегистрированному в 1974 г., начинается со слов «возможными

примерами применения являются», заканчивается словами «препарат часто используется в комбинации с другими цитостатиками» и содержит в качестве «примеров» применения 17 различных нозологий. Липосомальный же вариант доксорубина содержит предельно четкие показания, ограничивающие не только заболевания, при которых может применяться препарат, но и клинические ситуации, в которых это возможно. При этом спектр заболеваний, при которых может применяться липосомальная форма, ограничен четырьмя. Значит ли это, что липосомальный доксорубин менее эффективен и не может применяться при заболеваниях, при которых зарегистрирован «классический» доксорубин? Значит ли это, что многократно больший по объему список возможных побочных эффектов липосомальной формы свидетельствует о ее большей токсичности? С нашей точки зрения, современная система клинических исследований не дает ответы на эти вопросы, а лишь значимо ограничивает возможность использования липосомальной формы препарата, имевшей «несчастье» появиться на 20 лет позже. Единственное, что однозначно добавила существующая система клинических испытаний, так это стоимость препарата. Даже сразу после регистрации, когда доксорубин был столь же «революционен», как современные таргетные препараты, его стоимость составляла значительно меньше 100 долларов на цикл лечения. Терапия же липосомальной формой даже спустя 15 лет после регистрации составляет несколько тысяч долларов на цикл лечения. Могла бы липосомальная форма доксорубина использоваться по тем же показаниям, что и исходный препарат и, возможно, показать лучшие результаты? Могло бы большее число больных избежать кардиотоксичности «классического» доксорубина (более низкая кардиотоксичность является основным преимуществом липосомальной формы)? Вполне возможно. Однако мы, скорее всего, никогда не узнаем ответа на этот вопрос, так как его высокая цена, большую часть из которой составляет стоимость регистрационных исследований, делает абсолютно невыполнимым проведение дополнительных исследований, несущих уже научную, а не регуляторную задачу.

Клинические рекомендации, руководства, стандарты

Так может быть проблемы, возникающие на этапе клинических испытаний (многие из которых, к сожалению, имеют коммерческий подтекст), исправляются на этапе осмысления экспертами, составляющими клинические рекомендации. К сожалению, и здесь формальный аспект продолжает доминировать над смыслом. Безусловно, с точки зрения доказательной медицины современные рекомендации выглядят безупречно — каждой из рекомендаций присваивается степень доказательности, степень согласия экспертов, а «руководства по выработке руководств» занимают десятки страниц, детально обговаривая, каким обра-

зом трактовать I, II или III уровень доказательности. Однако финальный документ чаще всего представляет собой дерево решений, состоящее из множества ветвей и имеющее огромное число «степеней свободы». Разумеется, наличие 3 вариантов лекарственного лечения с уровнем доказательности I при распространенном почечно-клеточном раке (бевацизумаб + интерферон, сунитиниб, пазопаниб) или 20 вариантов адъювантных режимов лечения РМЖ дает возможность выбора. Однако это не имеет никакого отношения к индивидуализации лечения, так как в руководствах не предусмотрено такого же количества критериев «индивидуализации» — кому, в какой ситуации показано то или иное лечение с I уровнем доказательности, а кому подойдет лечение со II–III уровнем доказательности, так же включенное в данные руководства для «отдельных пациентов». Так, например, рекомендации Национального института рака США, NCCN и ESMO [30–32] предусматривают 2 варианта адъювантной эндокринотерапии у больных РМЖ, находящихся в пременопаузе, — монотерапию тамоксифеном и комбинацию тамоксифена с исключением функции яичников. Однако ни в одной из этих рекомендаций не указано, каковы же должны быть критерии отбора больных, которым вместо 1 препарата (тамоксифен) должны быть назначены 2 (тамоксифен и гозерелин) или дополнительно к тамоксифену проведена хирургическая кастрация. Более того, из 3 доступных в настоящее время рандомизированных исследований, посвященных сравнению тамоксифена и комбинации тамоксифена и исключения функции яичников, ни одно не показало преимущества комбинированного подхода [33–35]. Ответы на эти вопросы в рекомендациях и руководствах отсутствуют и по сей день остаются на усмотрение лечащего врача.

В итоге «индивидуализация лечения», предусмотренная современными руководствами, сводится к предоставлению равных прав компаниям-производителям и появлению групп разнородно пролеченных пациентов, результат лечения которых не подлежит оценке и не позволяет получить ответы на клинически важные вопросы без генерации очередного дорогостоящего исследования. Так, в РФ за год РМЖ заболевает около 55 тыс. женщин — вполне достаточная цифра, для того чтобы при стандартизованном лечении провести несколько клинических исследований на популяционной основе. Однако это невозможно, так как существующие рекомендации предусматривают возможность принятия разных решений в одинаковых ситуациях.

Фармакоэкономический анализ целесообразности терапии

С одной стороны, наличие фармакоэкономических барьеров (например, отсечение препаратов, требующих более 3 подушевых ВВП за QALY) сдерживает аппетиты фармацевтических компаний и позволяет

выработать формализованные критерии для перераспределения затрат в сторону наиболее эффективных медицинских технологий. Отбор происходит по принципам военно-полевой медицины: сначала спасение легкораненых ценой малых затрат, затем тяжелораненых ценой относительно малых затрат, затем — тяжелораненых, требующих высокотехнологичного и трудоемкого лечения. «Агонирующим» же раненым (пациентам, требующим терапии с превышением приемлемой стоимости QALY) в предоставлении лечения отказывают. С точки зрения усредненного пациента и государства выигрыш очевиден: ограниченный бюджет здравоохранения расходуется с максимальной отдачей, что позволяет «вернуть в строй» максимальное число граждан. И при всей видимой жестокости подобного подхода с него, пожалуй, и стоило бы начать преобразование системы онкологической помощи в нашей стране: с признания того, что при текущем уровне финансирования мы не в состоянии обеспечить 100 % больных максимально эффективным лечением. Средние расходы на медицинскую помощь в США составляют около 7 тыс. долларов в год на 1 гражданина, в странах ЕС — от 1,5 до 3 тыс., в России — около 500 долларов на человека в год. При этом даже эти 500 долларов являются «усредненными» и значимо варьируют от территории к территории (от 100 до 1 тыс. долларов).

В такой ситуации перераспределение средств даст значимый эффект, так как проведение «урезанного» варианта лечения, но у 100 % больных, более целесообразно, чем проведение всего объема мероприятий, но лишь ограниченному кругу пациентов, в то время как остальным может не хватать ресурсов даже на минимальную терапию. Подобный подход возможно реализовать через создание жестких, предусматривающих мало степеней свободы, фармакоэкономически обоснованных стандартов.

Однако данный подход в текущей ситуации является явно паллиативным, так как критерии «фармакоэкономической сортировки раненых» применяются к результатам, полученным в исследованиях, проводившихся вышеописанным путем. Фармакоэкономическому анализу подвергаются результаты исследований, дающие информацию об «усредненном» выигрыше на всю когорту больных. То есть те самые 1–2 мес прибавки в выживаемости. Однако что же потеряют больные, оказавшиеся в группе, требующей лечения, признанного экономически нецелесообразным? Казалось бы — 1–2 мес выживаемости. Однако это верно лишь в весьма редкой ситуации, когда выигрыш равномерно распределен между всеми больными. Как уже было показано выше, в большинстве случаев новое лечение позволяет значимо продлить жизнь части больных, несмотря на то, что средний выигрыш измеряется несколькими месяцами или даже днями. И при принятии решения об отказе в предоставлении подобного лечения их потери будут значимо больше.

Заключение

Как ни странно, Россия в отношении решения вопроса, посвященного адаптации новых методов лечения и исследования онкологических заболеваний, потенциально находится в более выгодном положении — у нас нет устоявшейся системы клинических испытаний, стандартов лечения, т. е. начинать можно практически с нуля.

При признании невозможности обеспечения потребностей онкологических пациентов в РФ на уровне, предусмотренном зарубежными стандартами, и принимая во внимание несовершенство клинических исследований, даже простая аналитическая работа в состоянии привести к значимому и эффективному перераспределению средств. Однако подобный анализ требует привлечения специалистов в разных областях — не только медиков, но и фармакоэкономистов, юристов и организаторов здравоохранения. Конечным результатом подобной работы могли бы быть «настоящие» жесткие медицинские отечественные стандарты, предусматривающие максимально эффективное расходование средств.

Адекватный анализ уже доступных в настоящее время данных мог бы при минимальных затратах (без проведения дорогостоящих исследований) позволить в разы сократить расходы на лечение (при исходно 100 % доступности терапии) или значимо увеличить доступность препаратов (при исходно недостаточном обеспечении). Так, например, практически все новые и крайне дорогостоящие препараты для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далеко от 100 %) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования, но не ОВ. Регистрация препаратов на основании увеличения лишь выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практически не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения ОВ также вполне объяснимо — во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80 %), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования переводилась на новый препарат. Однако из этих же данных можно сделать и другой вывод — начало лечения с терапии сравнения (гораздо более дешевого интерферона) и переход на новые препараты лишь после прогрессирования болезни не сказывались отрицательно на продолжительности жизни больных. Принятие такого подхода (начало терапии с интерферонов и лишь затем переход на новые препараты) могло бы высвободить значительные ресурсы, которые могут быть направлены на увеличение доступности новых препаратов и при этом не приведут к потере эффективности терапии. Еще одним примером может служить использование другого крайне дорогостоящего препарата — цетуксимаба. Для лечения колоректального рака препарат зарегистрирован

как в 1-й, так и в последующих линиях. Однако даже при его использовании только у больных с диким типом гена *KRAS* увеличение медианы выживаемости составляет лишь 4,5 мес. Но при использовании в 3-й линии лечения — это прибавка в 4,5 мес к 4,8 мес на терапии сравнения, а при использовании в 1-й линии — к 23 мес на терапии сравнения. Чтобы получить один и тот же абсолютный выигрыш от лечения, в 1-й линии необходимо применять препарат в среднем на протяжении 10 мес, а в 3-й — на протяжении 3,5 мес. Подобные (или другие) ситуации существуют при очень многих злокачественных заболеваниях.

Создание единых стандартов лечения, основанных не на соблюдении равных прав фармацевтических компаний на доступ к рынку, а на величине реального выигрыша от применения производимых ими препаратов, могло бы значимо изменить ситуацию к лучшему. Одновременно подобные стандарты, предусматривающие минимум степеней свободы при принятии решения о выборе тактики лечения, могли бы создать популяцию однотипно пролеченных больных, служащих контролем для последующих национальных исследований, не требующих столь значимых вложений, как «классические» исследования III фазы. При этом шанс на то, что такой подход значимо проиграет существующему в отношении точности поиска различий, не столь велик. Как ни странно, подобный вид исследований достаточно широко распространен в области лечения заболеваний, где цена ошибки может быть значимо выше, чем при лечении метастатического РМЖ, гемобластозов и опухолей у детей, герминогенных опухолей. Почти 90 % больных этими потенциально высококурабельными опухолями в Германии принимают участие в национальных исследовательских проектах, генерируемых ведущими научными центрами. Подобный подход позволяет быстро, относительно дешево и весьма эффективно (судя по результатам) получать ответы на клинически значимые вопросы — кому, когда и с какой целью должна назначаться та или иная терапия. Стоит, по на-

шему мнению, перенять и другую особенность исследований, проводимых онкологами-педиатрами и, частично, онкогематологами. Очень многие исследования, проводимые в рамках этих специальностей, посвящены поиску предсказательных факторов ответа на определенные виды терапии. И в педиатрии, и в онкогематологии очень редко лечение назначается «по диагнозу и стадии»: существует большое число молекулярных, клинических, морфологических и других факторов, на основании которых лечение действительно «индивидуализируется». И это при весьма ограниченном количестве противоопухолевых препаратов, зарегистрированных для лечения гемобластозов и детских опухолей. Солидная же онкология пока не в состоянии «переварить» даже уже созданные препараты, и выбор между десятками доступных режимов определяется на основании 2–3 весьма неточных предсказательных факторов и «клинического мышления». Возможно, во всяком случае на данном этапе, «взрослым» онкологам неплохо было бы принять к сведению «педиатрический» подход, который был метко охарактеризован С.А. Schiffer следующим образом: «...следование протоколу с военной точностью, основанной на практически религиозной убежденности в необходимости поддержания запланированного... режима лечения, что бы ни случилось — наводнение, день рождения, день взятия Бастилии или Рождество...» [36]. И, безусловно, настает пора пересмотреть приоритеты при разработке, исследовании и внедрении новых препаратов и подходов к лечению злокачественных опухолей. Регуляторные нормы, конечно, представляют значительную часть этих процессов, однако они должны занять строго отведенное место и не оттеснять на второй план процесс научного поиска, направленного на совершенствование противоопухолевой терапии.

Благодарности

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 14-35-00 105.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burris H.A.R., Moore M.J., Andersen J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–13.
2. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–6.
3. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab (bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:170s. Abstr. 4028.
4. Van Cutsem E., Nowacki M., Lang I. et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:164s. Abstr. 4000.
5. Miles D., Chan A., Romieu G. et al. Final overall survival (OS) results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III AVADO study of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) compared with placebo (PL) plus D for the firstline treatment of locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research Suppl* 2009;69(24):abstr. 41.
6. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment

- of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914–23.
7. Cameron D., Casey M., Oliva C. et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15:924–34.
8. Smith I., Procter M., Gelber R.D. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
9. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74.
10. Chen Y., Wang H., Kantarjian H., Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma* 2013;54(7):1411–7.
11. Rugo H.S. Inhibiting angiogenesis in breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning? *J Clin Oncol* 2012;30(9):898–901.
12. Teicher B.A. Tumor models for efficacy determination. *Mol Cancer Ther* 2006;5(10):2435–43.
13. Silverman E. Clinical Trial Costs Are Rising Rapidly. *PharmaBlog* 2011. URL: <http://www.pharmalot.com/2011/07/clinical-trial-costs-for-each-patient-rose-rapidly/>.
14. Balduzzi A., Valsecchi M.G., Uderzo C. et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005;366(9486):635–42.
15. Hortobagyi G.N. Optimal Therapy for Primary and Metastatic Breast Cancer: Emerging Standards and New Approaches. San Antonio, Texas, December 13, 2001. URL: <http://www.medscape.org/viewprogram/1021>.
16. Cuzick J., Sestak I., Baum M. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology* 2010;11(12):1135–41.
17. Joerger M., Thürlimann B. Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? *Breast* 2009;18(Suppl 3):S78–82.
18. Buzdar A., Hunt K., Buchholz T.A. et al. Improving survival of patients with breast cancer over the past 6 decades: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *Breast Cancer Symposium*, 2010. Abstr. 176. URL: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abstr_detail_view&confID=100&abstractID=60172.
19. Vasella D., Slater R. *Magic Cancer Bullet: How a Tiny Orange Pill is Rewriting Medical History*. New York: HarperBusiness, 2003.
20. Gambacorti-Passerini C., Antolini L., Mahon F.X. et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(7):553–61.
21. Heng D.Y., Xie W., Regan M. et al. A multicentered population-based analysis of outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who do not meet eligibility criteria for clinical trials. *GUCS* 2012; abstr. 353.
22. Stewart D.J., Kurzrock R. Cancer: The Road to Amiens. *J Clin Oncol* 2009;27(3):328–33.
23. Humphreys K., Trafton J., Wagner T.H. The cost of institutional review board procedures in multicenter observational research. *Ann Intern Med* 2003;139:77.
24. Koski G. Research ethics and oversight: Revolution, or just going around in circles? *The Monitor* 2007;21:55–7.
25. Schutz F.A., Je Y., Richards C.J., Choueiri T.K. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(8):871–7.
26. Ranpura V., Hapani S., Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients. *JAMA* 2011;305:487–94.
27. Amir E., Seruga B., Niraula S. et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1299–309.
28. Ladewski L.A., Belknap S.M., Nebeker J.R. et al. Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reactions for cancer drugs from 2000 to 2002: first results from the research on adverse drug events and reports project. *J Clin Oncol* 2003;21(20):3859–66.
29. URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/Default.aspx>.
30. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional>.
31. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
32. Aebi S., Davidson T., Gruber G. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(suppl 6):vi12–vi24.
33. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. The Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(7):516–25.
34. Hackshaw A., Baum M., Fornander T. et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:341–9.
35. Robert N.J., Wang M., Cella D. et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor-positive breast cancer < 3 cm. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:5(abstr. 16).
36. Schiffer C.A. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 2003;21:760–1.

ТЕПЕРЬ ВЫ МОЖЕТЕ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ!

СПРАЙСЕЛ® в дозе 100 мг *:

- достижение более быстрого и глубокого ответа, чем на иматинибе ¹
- благоприятный профиль безопасности при длительном применении ^{1,2}
- удобство однократного приема и приверженность пациентов лечению ^{2,3}

СПРАЙСЕЛ®

ПРЕВОСХОДСТВО В ЭФФЕКТИВНОСТИ с самого начала!

1-я линия терапии ХМЛ в ХФ

* по сравнению с иматинибом 400 мг 1 раз в сутки

1. Jorge E. Cortes, MD1, Andreas Hochhaus, MD2, Dong-Wook Kim et al. ASH 2013, abstr. 653

2. Shah N et al. ASCO 2012; Abstr. 6506;

3. Спрайсел®. Инструкции по медицинскому применению: ноябрь 2013; январь 2014

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:³

- 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

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

SPRYCEL®
dasatinib

МабТера® SC

Скорость, превосходящая ожидание



МабТера® SC вводится всего за 5 минут

Торговое наименование: МабТера®. **Международное непатентованное название:** Ритуксимаб. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002575. **Лекарственная форма:** Раствор для подкожного введения. **Состав:** 1 флакон содержит 1400 мг ритуксимаба. **Показания к применению.** Неходжкинская лимфома: рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная; фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов; фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию; CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому вспомогательному веществу препарата или к белкам мыши в анамнезе. Острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Перед применением препарата МабТера® следует внимательно ознакомиться с инструкцией и убедиться, что лекарственная форма препарата соответствует назначенной пациенту («концентрат для приготовления раствора для инфузий» или «раствор для подкожного введения»). **Препарат МабТера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» не предназначен для в/в введения!** Первую дозу препарата МабТера® (375 мг/м²) пациенты должны

получить в виде в/в инфузии препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий». **Первая внутривенная инфузия.** Для в/в введения следует использовать препарат МабТера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» (см. соответствующую инструкцию по медицинскому применению). Пациенты, которые не смогли получить полную дозу препарата МабТера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий», в последующих циклах должны продолжать получать препарат МабТера® в лекарственной форме, предназначенной для в/в введения. **Последующие подкожные инъекции.** Пациенты, получившие полную дозу препарата МабТера® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий», в последующих циклах могут получать препарат МабТера® в лекарственной форме, предназначенной для п/к введения. Подкожные инъекции препарата МабТера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» проводят приблизительно в течение 5 минут. Препарат МабТера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует вводить п/к только в переднюю брюшную стенку. Препарат МабТера® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» и другие препараты, также предназначенные для п/к введения, по возможности, следует вводить в разные места. В случае прерывания инъекции ее можно возобновить в том же самом месте или, при необходимости, изменить место инъекции. **Коррекция дозы в ходе терапии.** Снимать дозу ритуксимаба не рекомендуется.

2014-0916_09.2014

МабТера® SC

Ритуксимаб для подкожного введения

БЫСТРО • ПРОСТО • ЭФФЕКТИВНО

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

