

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Молекулярно-генетический анализ
для выбора противоопухолевой
терапии**

**Лимфомы при болезни Шегрена
и при ВИЧ-инфекции**

**Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток в России**

**Пуповинная кровь —
источник стволовых клеток**

Синдром лизиса опухоли

3

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ONCOHEMATOLOGY

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

докт. мед. наук проф. М.А. Волкова

Заместитель главного редактора

Докт. мед. наук проф. Д.Ш. Османов

Ответственный секретарь

канд. мед. наук А.Д. Ширин

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Докт. мед. наук Е.А. Демина

Докт. мед. наук Г.С. Тумян

Докт. мед. наук проф. М.А. Френкель

Докт. мед. наук А.В. Попа

Канд. мед. наук А.И. Павловская

Докт. мед. наук проф. Б.П. Копнин

Докт. мед. наук проф. Е.В. Домрачева

Канд. мед. наук Е.В. Чигринова

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. M.A. Volkova, MD

Deputy Editor

Prof. D.Sh. Osmanov, MD

Executive Secretary

A.D. Shirin, PhD

EDITORIAL BOARD

E.A. Demina, MD

G.S. Tumyan, MD

Prof. M.A. Frenkel, MD

A.V. Popa, MD

A.I. Pavlovskaya, PhD

Prof. B.P. Kopnin, MD

Prof. E.V. Domracheva, MD

E.V. Chigrinova, PhD

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 г .

Адрес редакции:

115478, Москва,

Каширское шоссе, д. 24,

Институт кацерогенеза, 3-й этаж.

тел./факс: 8(495) 252-96-19.

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvgrp.ru, www.netoncology.ru

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна

Заведующая редакцией Е.В. Колесникова

Редактор Т.Е. Дубинина

Корректор Т.А. Афанасьева

Дизайн и верстка А.В. Амаспюр

ISSN 1818-8346

Онкогематология. 2007. № 3. 1—80

© ООО «АБВ-пресс», 2007

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

Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж 1500 экз.



2007

СОДЕРЖАНИЕ

СЕМИНАР ПО БИОЛОГИИ

Е.Н. Имянитов, В.М. Моисеенко

Применение молекулярно-генетического анализа для выбора противоопухолевой цитостатической терапии	4
---	---

ДИАГНОСТИКА ГЕМОБЛАСТОЗОВ

И.Б. Ковынев, Т.И. Поспелова, Е.Н. Воропаева, Н.Ю. Дьячкова, Н.В. Скворцова, А.С. Лямкина, И.Н. Нечунаева

Дополнительные критерии иммунофенотипической диагностики неходжкинских злокачественных лимфом из Т/НК-клеток.	9
---	---

А.М. Ковригина

Дискуссия по статье И.Б. Ковынева, Т.И. Поспеловой, Е.Н. Воропаевой и соавт. «Дополнительные критерии иммунофенотипической диагностики неходжкинских злокачественных лимфом из Т/НК-клеток»	14
---	----

КЛИНИКА ГЕМОБЛАСТОЗОВ

*В.И. Васильев, Н.А. Пробатова, Н.Н. Тупицын, Е.Ю. Варламова, О.А. Логвиненко,
А.М. Ковригина, Е.Н. Шолохова, М.В. Симонова, Т.Н. Сафонова, В.Р. Городецкий,
Н.В. Кокосадзе, А.М. Павловская, Т.Н. Кондратьева, И.В. Гайдук, З.Г. Кадагидзе*

Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена.	16
---	----

*А.В. Пивник, Ю.Г. Пархоменко, Ю.А. Криволапов, О.А. Тишкевич, В.Г. Коровушкин, А.М. Ковригина,
М.Б. Груздев, Л.Д. Гриншпун, И.А. Бердышева, Н.В. Серегин, А.О. Туаева, Е.Б. Ликунов, Д.В. Бойко*

Соматические проблемы ВИЧ-медицины: СПИД-ассоциированные лимфомы	27
--	----

ТЕРАПИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

*Л.П. Менделеева, В.Г. Савченко, Л.С. Любимова, И.А. Демидова, Б.В. Афанасьев,
Л.С. Зубаровская, Т.П. Загоскина, И.С. Зюзин, Т.С. Константинова, В.А. Лапин,
И.А. Лисуков, А.Б. Логинов, Н.А. Обидина, В.А. Россиев, С.В. Шаманский*

Состояние проблемы трансплантации гемопоэтических клеток в России.	38
--	----

З.М. Дышлевая, М.М. Шнейдер, Л.Н. Шелихова, Ю.В. Скворцова, Е.В. Скоробогатова, А.А. Масчан

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым миелоидным лейкозом	46
--	----

В.В. Гришина

Пуповинная кровь — источник стволовых клеток.	56
---	----

ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

Е.Г. Громова, Л.С. Кузнецова

Синдром лизиса опухоли: патогенез, клиника, профилактика, лечение	61
---	----

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

*В.Р. Городецкий, Н.А. Пробатова, Н.Н. Тупицын, А.М. Ковригина, Е.Н. Шолохова,
М.А. Френкель, Т.Т. Кондратьева, Л.Ю. Гривцова, Е.В. Флейшман, А.И. Павловская*

Острый лейкоз из миелоидных/НК-клеток-предшественников. Описание случая и обзор литературы	65
--	----

СЕМИНАР ПО ГЕМАТОЛОГИИ

М.А. Ханин, К.В. Тюрин

Физиологические механизмы системы свертывания крови.	70
--	----

С.В. Воробьева, Т.З. Чернявская, С.Г. Пушкарёва, Г.П. Фролов, К.Н. Мелкова

Рекомбинантные эритропоэтины в лечении анемии онкологических больных.	76
---	----

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

33-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга. Лион, Франция, 24—28 марта 2007 г.	81
Дебаты по миелодиспластическому синдрому.	85

CONTENTS

SEMINAR IN BIOLOGY

E.N. Imyaninov, V.M. Moiseyenko

Molecular-based choice of cytotoxic therapy for cancer.	4
---	---

DIAGNOSIS OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

I.B. Kovynev, T.I. Pospelova, E.N. Voropaeva, N.J. Djachkova, N.V. Skvortsova, A.S. Ljamkina, I.N. Nechunaeva

Additional diagnostic immunocytochemical criteria for T/NK-cell lymphomas	9
---	---

A.M. Kovrigina

Comments on I.B. Kovynev et al «Additional diagnostic immunocytochemical criteria for T/NK-cell lymphomas»	14
--	----

CLINICAL PICTURE OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

*V. I. Vasiljev, N. A. Probatova, N. N. Tupitsyn, E. Y. Varlamova, O. A. Logvinenko,
A. M. Kovrigina, E. M. Sholohova, M.V. Simonova, T.N. Safonova, V.R. Gorodetsky,
N. V. Kokosadze, A.M. Pavlovskaya, T.N. Kondratjeva, I.V. Gayduk, Z.G. Kadagidze*

Lymphoproliferative diseases in primary Sjogren's syndrome	16
--	----

*A.V Pivnik, Y.G Parhomenko, Y.A. Krivolapov, O.A. Tishkevich, V.G. Korovushkin, A.M. Kovrigina,
M.B. Grusdev, L.D. Grinshpun, I.A. Berdisheva, N.V. Seregin, A.O. Tuaeva, E.B. Likunov, D.V. Boyko*

Somatic problems of HIV-Medicine: AIDS-related lymphomas.	27
---	----

THERAPY OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

*L.P. Mendeleva, V.G. Savchenko, L.S. Lubimova, I.A. Demidova, B.V. Afanasiev,
L.S. Zubarovskaya, T.P. Zagorskina, I.S. Zuzgin, T.S. Konstantinova, V.A. Lapin,
I.A. Lisukov, A.B. Loginov, N.A. Obidina, V.A. Rossiev, S.V. Shamansky*

Current status of hematopoietic stem cell transplantation in Russia.	38
--	----

Z.M. Dyshlevaya, M.M. Shneider, L.N. Shelihova, Y.V. Skvortsova, E.V. Skorobogatova, A.A. Maschan

Hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia	46
---	----

V.V. Grishina

Umbilical blood as a source of stem cells.	56
--	----

COMPLICATIONS OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES AND THEIR TREATMENT

E.G. Gromova, L.S. Kuznetsova

Tumor lysis syndrome: pathogenesis, clinical onsets, prevention, treatment	61
--	----

RARE AND DIFFICULT HEMATOLOGIC SYNDROMES

*V.R. Gorodetsky, N.A. Probatova, N.N. Tupitsyn, A.M. Kovrigina, E.N. Sholokhova,
M.A. Frenkel, T.T. Kondratyeva, L.Yu. Grivtsova, E.V. Fleishman, A.I. Pavlovskaya*

Myeloid/natural killer cell precursor acute leukaemia. Case report and literature review	65
--	----

SEMINAR IN HEMATOLOGY

M.A. Khanin, K.V. Tyurin

Physiological mechanisms of blood coagulation	70
---	----

S.V. Vorobiova, T.Z. Cherniavskaya, S.G. Pushkareva, G.P. Frolov, K.N. Melkova

Recombinant erythropoietin in the treatment of anemia in cancer patients	76
--	----

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIUMS

33 rd Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lyon, France, March 24—28, 2007	81
Debates on myelodysplastic syndrome.	85

ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ВЫБОРА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Е.Н. Имянитов, В.М. Моисеенко

НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: молекулярные маркеры, химиочувствительность, химиорезистентность, генотипирование, индивидуализация противоопухолевой терапии

Введение

В настоящее время назначение большинства противоопухолевых препаратов основывается на статистической вероятности получения положительного эффекта. Если эта вероятность достигает 80% при применении современных комбинаций цитостатиков на начальных этапах терапии относительно химиочувствительных опухолей (например, рака молочной железы), то во многих ситуациях, например при лечении карцином толстой кишки 5-фторурацилом (5-ФУ), регресс новообразования наблюдается менее чем у одного из пяти пациентов. Недостатки эмпирического подхода для выбора терапии представляются особенно очевидными именно в онкологии. Во-первых, если врачи других специальностей, как правило, имеют достаточный резерв времени на оптимизацию лечения (так, считается вполне нормальным, что подбор антигипертензивных схем занимает несколько месяцев), то при лекарственной терапии новообразований подобной возможности зачастую нет. Действительно, любая неудачная попытка противоопухолевого воздействия сопровождается продолжением роста опухоли, что подразумевает увеличивающийся риск нарушения функционирования жизненно важных органов. Во-вторых, противоопухолевые препараты обладают весьма низким терапевтическим индексом, поэтому их применение почти всегда сопровождается тяжелыми, зачастую угрожаю-

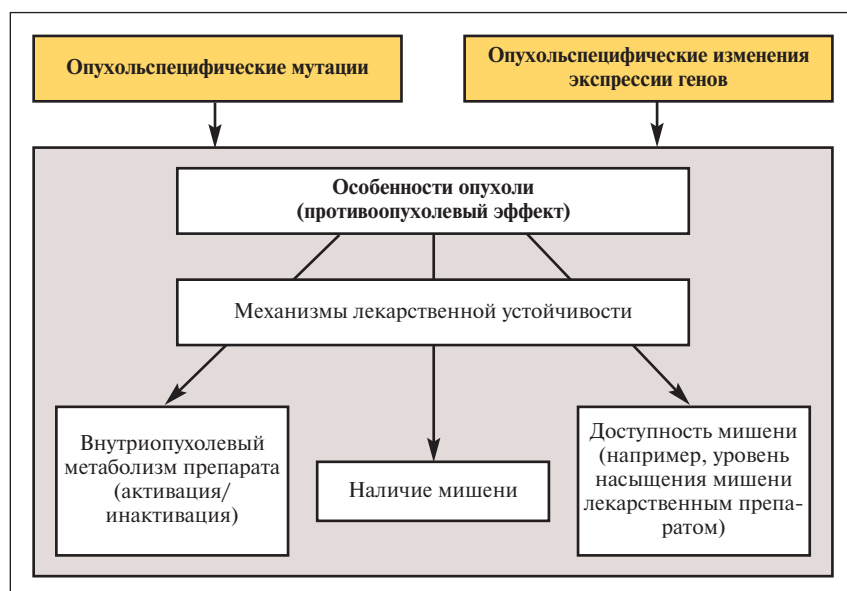
щими жизни побочными эффектами. Следовательно, сознательный отказ от назначения заведомо неэффективного воздействия во многих ситуациях может рассматриваться как наилучшее терапевтическое решение. В-третьих, большинство современных онкологических препаратов чрезвычайно дороги: подсчитано, что расходы на лечение одного пациента составляют несколько (десятков) тысяч долларов в месяц. Ожидается, что разработка маркеров химиочувствительности новообразований поможет уменьшить затраты на терапию за счет более обоснованного использования дорогостоящих лекарств [1–3].

При оценке вероятности получения положительного эффекта от лечения онкологии, как правило, могут полагаться лишь на отдельные фенотипические характеристики, такие как гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, общее состояние пациента и т.д. Предполагается, что идентификация молекулярных маркеров химиочувствительности и химиорезистентности позволит существенно улучшить результаты противоопухолевой терапии. Общие принципы подобного подхода представлены на рисунке.

Индивидуализация назначения фторпиримидинов

Молекулярные маркеры ответа опухоли на терапию фторпиримидинами изучены к настоящему моменту в наибольшей степени (см. таблицу). В частности, множество работ продемонстрировало взаимосвязь между повышенным содержанием тимидилатсинтетазы (TS) и резистентностью новообразования к 5-ФУ [4, 8].

Однако в данном контексте уместно сделать несколько комментариев. Во-первых, уровень экспрессии TS может различаться в первичной неоплазме и метастазах. Следовательно, при планировании терапии распространенных форм опухолей желателен анализ тканей, полученных непосредственно из метастатических очагов; к сожалению, подобное требование сопряжено с необходимостью дополнительных инвазивных вмешательств [4]. Более того, уровень экспрессии TS может увеличиваться уже в процессе самого лечения фторпиримидинами; предполагается, что активация транскрипции гена TS является одним из механизмов приобретенной резистентности к 5-ФУ [27]. И, на-



Молекулярные маркеры ответа на противоопухолевую цитостатическую терапию: общие принципы

конец, предполагаемая значимость статуса TS зависит от множества обстоятельств клинического характера. В частности, в то время как при метастатическом распространении онкологического процесса улучшенные результаты лечения фторпиримидинами наблюдаются у больных с пониженным содержанием TS, обратная закономерность отмечается в отношении тех пациентов, которые получают адъювантное лечение теми же препаратами. Подобное противоречие принято объяснять фундаментальными биологическими различиями между сформировавшимся макроскопическим метастатическим очагом и единичными опухолевыми клетками [8]. Примечательно, что избыток TS может быть компенсирован локальной доставкой цитостатика. В частности, при метастазах в печень, экспрессирующих значительное количество TS, рекомендуется внутривеночная артериальная инфузия 5-ФУ [28]. И, наконец, предиктивная значимость TS зависит от того, назначаются ли фторпиримидины в качестве монотерапии или в комбинации с другими цитостатиками [29].

Хорошей воспроизводимостью характеризуются данные, демонстрирующие ассоциацию между низкой представленностью фермента дигидропиримидиндегидрогеназы (DPD) и чувствительностью опухоли к лечению фторпиримидинами (см. таблицу) [5, 9]. Примечательно, что экспрессия DPD может снижаться в процессе злокачественной трансформации [30], что создает определенное «терапевтическое окно» для действия фторурацила и его производных. Значительно более комплексным представляется вопрос о предиктивной значимости уровня тимидинфосфорилазы (TP). Этот фермент не только участвует в метаболизме азотистых оснований ДНК, но и способствует процессам ангиогенеза. Его экспрессия повышена в большинстве опухолей, причем высокая степень гиперэкспрессии TP коррелирует с плохим прогнозом заболевания. В то же время повышение уровня TP в опухолевой ткани создает определенные преимущества для применения перорального предшественника 5-ФУ капецитабина, так как активация последнего достигается именно посредством упомянутого фермента (см. таблицу). Таким образом, высокая внутриопухолевая активность TP может, с одной стороны, способствовать прогрессии онкологического заболевания, а с другой — избирательности действия пероральных форм фторпиримидинов [7, 31–34]. Помимо TP в активации фторпиримидинов участвует оротатфосфорибозилтрансфераза (OPRT); его внутриопухолевая активация также ассоциирована с хорошим лечебным эффектом 5-ФУ (см. таблицу) [13, 35]. Комплексность метаболизма 5-ФУ заставляет предположить, что успешность его применения зависит не столько от статуса какого-либо ключевого фермента, сколько от комбинации функциональных характеристик нескольких ферментативных каскадов [35, 36].

Совсем недавно стали известны результаты первого проспективного исследования, в котором выбор терапии первой линии при раке толстой кишки основывался на молекулярном анализе опухоли [37]. Пациентам с низ-

Молекулярные маркеры эффективности и токсичности противоопухолевой терапии

Препарат	Прогнозирование противоопухолевого эффекта (ферменты, от уровня которых зависит противоопухолевый эффект)
5-ФУ и его производные	TS, DPD, TP, OPRT (экспрессия) [3–13]
Препараты платины	ERCC1 (экспрессия) [14]
Алкилирующие вещества	MGMT (экспрессия) [2, 15]
Антрациклины	TOP2A (амплификация и/или гиперэкспрессия) [16–21]
Препараты, взаимодействующие с микротрубочками	Бета-тубулин класса III, tau, тиоредоксин (экспрессия) [22–26]

кой экспрессией TS и DPD назначали фторпиримидины, в то время как в случае повышения уровня одного из этих ферментов применялась комбинация оксалиплатина и иринотекана. Частота объективного ответа в первой группе составила 35%, что примерно в 2 раза выше показателей, получаемых при обычном, неселективном использовании 5-ФУ.

Гены репарации ДНК как маркеры ответа опухоли на производные платины и алкилирующие агенты

Основным механизмом восстановления ДНК от повреждающего воздействия производных платины является эксцизионная репарация ДНК. Ключевая роль в данном процессе отводится ферменту ERCC1. Многочисленные исследования демонстрируют взаимосвязь между низким уровнем экспрессии ERCC1 и ответом опухоли на цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин (см. таблицу). Подобная закономерность была отмечена для целого ряда карцином, включая новообразования яичника, пищевода, желудка, толстой кишки, легкого и т.д. [38–43]. Предварительные результаты проспективного клинического исследования указывают на целесообразность определения уровня ERCC1 для выбора между комбинациями доцетаксел + цисплатин и доцетаксел + гемцитабин при планировании лечения метастатического рака легкого [14].

Сходные рассуждения применимы в отношении фермента Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), участвующего в репарации алкилированной ДНК. Высокий уровень MGMT в клетках опухоли сопряжен с резистентностью опухоли к воздействию алкилирующих агентов (циклофосамида, дакарбазина, темозоломида, производных нитрозомочевины), тогда как низкая активность фермента увеличивает вероятность ответа опухоли на лечение (см. таблицу) [2, 15]. Подобная взаимосвязь установлена для опухолей мозга, меланом и лимфом [44–46]. Например, в случае применения циклофосамидсодержащих схем у больных диффузными крупноклеточными В-лимфомами полный ответ опухоли на лечение наблюдался у 15 (79%) из 19 больных с низкой экспрессией MGMT и у 25 (57%) из 44 пациентов с выраженным уровнем данного фермента [45].

Чувствительность опухолей к препаратам антрациклинового ряда

Опубликовано значительное число работ, посвященных анализу молекулярных маркеров ответа опухоли на соединения группы антрациклинов (см. таблицу). К сожалению, все подобные работы посвящены лечению

рака молочной железы, в то время как другие разновидности новообразований в данном контексте практически не изучались. Классическим примером молекулярного предиктора чувствительности к антрациклинам стала амплификация и/или гиперэкспрессия онкогена *Her-2* [17, 47–49]. Биологический смысл подобной закономерности остается предметом дискуссий, однако наиболее вероятным представляется объяснение, в соответствии с которым амплификация *Her-2* попросту отражает увеличение копийности соседнего гена, топоизомеразы II-альфа (*TOP2A*). Действительно, *TOP2A* является главной молекулярной мишенью антрациклинов, поэтому предположение о предпочтительном ответе именно тех опухолей, патогенез которых предусматривает активацию *TOP2A*, представляется вполне логичным. *TOP2A* амплифицируется в опухолях молочной железы несколько реже, чем онкоген *Her-2*, однако увеличение копийности *TOP2A* в отсутствие активации *Her-2* встречается достаточно редко [20]. Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь между амплификацией *TOP2A* и эффектом антрациклинов как при лечении метастатической формы заболевания, так и при адьювантной терапии [16, 18–21, 50]. Аналогичные наблюдения опубликованы для другого топоизомеразного ингибитора — этопозиды [51].

Молекулярные предикторы эффективности ингибиторов микротрубочек

В нескольких исследованиях была отмечена ассоциация между гиперэкспрессией бета-тубулина класса III и резистентностью опухолей к препаратам, воздействующим на микротрубочки (см. таблицу). Подобные клинические результаты хорошо согласуются с лабораторными данными, полученными *in vitro* [52]. Установлено, что увеличенное содержание бета-тубулина класса III в опухолевой ткани негативно сказывается на результатах лечения паклитакселем новообразований яичника и легкого [24, 53, 54]. Сходная закономерность обнаружена для терапии опухолей молочной железы и желудка доцетакселем [26, 55]. Эффективность винорельбина при лечении немелкоклеточного рака легкого также выше в тех ситуациях, когда опухоль содержит низкое количество бета-тубулина класса III [23]. Другим механизмом резистентности карцином к терапии таксанами является увеличение представленности белка tau; по-видимому, этот белок разрушает взаимодействие микротрубочек с доцетакселем или паклитакселем [22]. Гиперэкспрессия фермента тиоредоксина также представляется негативным предиктором эффективности таксанов; первоначально подобные сведения были получены в ходе изучения РНК-экспрессионных портретов опухолей молочной железы, а впоследствии подтверждены иммуногистохимическим исследованием патоморфологических препаратов [25, 56].

Фармакогенетика в онкологии

Помимо определения чувствительности новообразования к цитостатической терапии огромное значение имеет прогнозирование побочных эффектов, возникающих в процессе лечения. Сила токсических реакций зачастую в существенной мере зависит от так называемого генетического портрета пациента, т.е. комбинации генных полиморфизмов, опосредующих метаболизм лекарственных средств. Анализ полиморфных вариантов (генотипирование) позволяет индивидуализировать дозировку противоопухолевых препаратов.

Наибольшее применение получил тест на переносимость меркаптопурина. Меркаптопурин принадлежит к семейству тиопуриновых антиметаболитов и применяется преимущественно для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. Его производное азатиопурин используется для иммуносупрессии у пациентов, перенесших трансплантацию органов и тканей, а также при тяжелых аутоиммунных заболеваниях. Оба препарата инактивируются ферментом ТРМТ. Активность ТРМТ характеризуется огромной популяционной вариабельностью: в то время как нормальным считается уровень фермента, наблюдаемый у 90% людей, примерно у 10% индивидуумов активность ТРМТ значительно снижена, а у 0,3% населения — полностью отсутствует [57]. Инактивирующие полиморфизмы гена ТРМТ являются причиной всех случаев отсутствия активности фермента и большинства фенотипов со сниженным уровнем ТРМТ [58]. К счастью, более 90% неактивных аллелей ТРМТ обусловлены присутствием всего лишь трех генных полиморфизмов. Эти аллели обозначаются как ТРМТ*2 (нуклеотидная замена G238C, проявляющаяся на уровне белка Ala18Pro), ТРМТ*3А (нуклеотидные замены: G460А и A719G; белковые замены: Ala154Thr и Tyr240Cys) и ТРМТ*3С (нуклеотидная замена: A719G; белковая замена: Tyr240Cys) [59]. Присутствие вариантных аминокислот делает белок ТРМТ более чувствительным к деградации посредством убиквитилирования [60].

Существуют и другие интересные примеры. В частности, некоторые варианты гена *UGT1A1* ассоциированы с повышенной чувствительностью к иринотекану. Лабораторный тест, направленный на выявление повышенной чувствительности к иринотекану, влекущей за собой необходимость снижения стартовой дозировки препарата на 20–25%, уже рекомендован к применению FDA [61, 62]. Вероятно, применение метотрексата также требует пересмотра ряда количественных аспектов в зависимости от полиморфизма гена *MTHFR* [63–66]. Носительство мутантных аллелей гена *DPD* сопряжено с риском летальных реакций в ответ на введение 5-фторурацила [9].

Заключение

Безусловно, индивидуализация противоопухолевой терапии на основе молекулярных маркеров не является панацеей. Низкая эффективность лекарственного лечения опухолей связана не столько с трудностями выбора соответствующих препаратов, сколько с трудностями в разработке истинно селективных агентов. Действительно, в отличие от ситуации с антибактериальной терапией, где наблюдаются значительные биохимические отличия между клетками микроорганизма и макроорганизма, поиск мишеней для лечения новообразований сталкивается с огромными затруднениями, так как злокачественные новообразования практически по всем ключевым параметрам сохраняют молекулярные характеристики нормальных тканей. Тем не менее уже первые попытки применения молекулярных тестов в химиотерапии опухолей показали безусловную перспективность подобного подхода как для улучшения результатов лечения, так и для повышения экономической эффективности использования дорогостоящих лекарственных препаратов.

Работа выполнена при поддержке гранта правительства Москвы (проект 15/07-Ген-М). Авторы выражают сердечную признательность канд. биол. наук Е.Ш. Кулигиной за помощь в подготовке рисунка.

Л и т е р а т у р а

1. Chabner B.A., Roberts T.G. Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5(1):65—72.
2. Robert J., Vekris A., Pourquier P., Bonnet J. Predicting drug response based on gene expression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;51(3):205—27.
3. Robert J., Morvan V.L., Smith D. et al. Predicting drug response and toxicity based on gene polymorphisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54(3):171—96.
4. Aschele C., Lonardi S., Monfardini S. Thymidylate Synthase expression as a predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2002;28(1):27—47.
5. Omura K. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity in 5-FU-based chemotherapy: mutations in the DPD gene, and DPD inhibitory fluoropyrimidines. *Int J Clin Oncol* 2003;8(3):132—8.
6. Watters J.W., McLeod H.L. Cancer pharmacogenomics: current and future applications. *Biochim Biophys Acta* 2003;1603(2):99—111.
7. Ciccolini J., Evrard A., Cuq P. Thymidine phosphorylase and fluoropyrimidines efficacy: a Jekyll and Hyde story. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2004;4(2):71—81.
8. Formentini A., Henne-Bruns D., Kornmann M. Thymidylate synthase expression and prognosis of patients with gastrointestinal cancers receiving adjuvant chemotherapy: a review. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389(5):405—13.
9. van Kuilenburg A.B. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 2004;40(7):939—50.
10. Kawakami K., Graziano F., Watanabe G. et al. Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3778—83.
11. Marsh S. Thymidylate synthase pharmacogenetics. *Invest New Drugs* 2005;23(6):533—7.
12. Stohlmacher J. Pharmacogenetics in gastrointestinal tumors. *Onkologie* 2005;28(8—9):435—40.
13. Ochiai T., Nishimura K., Noguchi H. et al. Prognostic impact of orotate phosphoribosyl transferase among 5-fluorouracil metabolic enzymes in resectable colorectal cancers treated by oral 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy. *Int J Cancer* 2006;118(12):3084—8.
14. Rosell R., Cobo M., Isla D. et al. Applications of genomics in NSCLC. *Lung Cancer* 2005;50 (Suppl 2):S33—40.
15. Liu L., Gerson S.L. Targeted modulation of MGMT: clinical implications. *Clin Cancer Res* 2006;12(2):328—31.
16. Coon J.S., Marcus E., Gupta-Burt S. et al. Amplification and overexpression of topoisomerase IIalpha predict response to anthracycline-based therapy in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(4):1061—7.
17. Di Leo A., Gancberg D., Larsimont D. et al. HER-2 amplification and topoisomerase IIalpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 2002;8(5):1107—16.
18. MacGrogan G., Rudolph P., Mascarel Id I. et al. DNA topoisomerase IIalpha expression and the response to primary chemotherapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89(4):666—71.
19. Park K., Kim J., Lim S., Han S. Topoisomerase II-alpha (topoII) and HER2 amplification in breast cancers and response to preoperative doxorubicin chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003;39(5):631—4.
20. Knoop A.S., Knudsen H., Balslev E. et al; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7483—90.
21. Scandinavian Breast Group Trial 9401; Tanner M., Isola J., Wiklund T. et al. Topoisomerase IIalpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2428—36.
22. Rouzier R., Rajan R., Wagner P. et al. Microtubule-associated protein tau: a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(23):8315—20.
23. Seve P., Isaac S., Tredan O. et al. Expression of class III beta-tubulin is predictive of patient outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(15):5481—6.
24. Seve P., Mackey J., Isaac S. et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving paclitaxel. *Mol Cancer Ther* 2005;4(12):2001—7.
25. Kim S.J., Miyoshi Y., Taguchi T. et al. High thioredoxin expression is associated with resistance to docetaxel in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(23):8425—30.
26. Urano N., Fujiwara Y., Doki Y. et al. Clinical significance of class III beta-tubulin expression and its predictive value for resistance to docetaxel-based chemotherapy in gastric cancer. *Int J Oncol* 2006;28(2):375—81.
27. Libra M., Navolanic P.M., Talamini R. et al. Thymidylate synthetase mRNA levels are increased in liver metastases of colorectal cancer patients resistant to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2004;4:11.
28. Gonen M., Hummer A., Zervoudakis A. et al. Thymidylate synthase expression in hepatic tumors is a predictor of survival and progression in patients with resectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(3):406—12.
29. Ichikawa W., Takahashi T., Suto K. et al. Thymidylate synthase predictive power is overcome by irinotecan combination therapy with S-1 for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;91(7):1245—50.
30. Kidd E.A., Yu J., Li X. et al. Variance in the expression of 5-Fluorouracil pathway genes in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(7):2612—9.
31. Adlard J.W., Richman S.D., Seymour M.T., Quirke P. Prediction of the response of colorectal cancer to systemic therapy. *Lancet Oncol* 2002;3(2):75—82.
32. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003;3(5):330—8.
33. Vincenzi B., Cesa A.L., Santini D. et al. Predictive factors for response to chemotherapy in colorectal cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;52(1):45—60.
34. Toi M., Atiqur Rahman M., Bando H., Chow L.W. Thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial-cell growth factor) in cancer biology and treatment. *Lancet Oncol* 2005;6(3):158—66.
35. Ichikawa W., Uetake H., Shirota Y. et al. Both gene expression for orotate phosphoribosyltransferase and its ratio to dihydropyrimidine dehydrogenase influence outcome following fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;89(8):1486—92.
36. Salonga D., Danenberg K.D., Johnson M. et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000;6(4):1322—7.
37. Smorenburg C.H., Peters G.J., van Groenigen C.J. et al. Phase II study of tailored chemotherapy for advanced colorectal cancer with either 5-fluorouracil and leucovorin or oxaliplatin and irinotecan.

- can based on the expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase. *Ann Oncol* 2006;17(1):35—42.
38. Dabholkar M., Vionnet J., Bostick-Bruton F. et al. Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *J Clin Invest* 1994;94(2):703—8.
39. Metzger R., Leichman C.G., Danenberg K.D. et al. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16(1):309—16.
40. Shirota Y., Stoeblmacher J., Brabender J. et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19(23):4298—304.
41. Warnecke-Eberz U., Metzger R., Miyazono F. et al. High specificity of quantitative excision repair cross-complementing 1 messenger RNA expression for prediction of minor histopathological response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(11):3794—9.
42. Joshi M.B., Shirota Y., Danenberg K.D. et al. High gene expression of TS1, GSTP1, and ERCC1 are risk factors for survival in patients treated with trimodality therapy for esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(6):2215—21.
43. Lord R.V., Brabender J., Gandara D. et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2286—91.
44. Ma S., Egyhazi S., Ueno T. et al. O6-methylguanine-DNA-methyltransferase expression and gene polymorphisms in relation to chemotherapeutic response in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2003;89(8):1517—23.
45. Ohno T., Hiraga J., Ohashi H. et al. Loss of O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression is a favorable prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol* 2006;83(4):341—7.
46. Pollack I.F., Hamilton R.L., Sobol R.W. et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression strongly correlates with outcome in childhood malignant gliomas: results from the CCG-945 Cohort. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3431—7.
47. Duffy M.J. Predictive markers in breast and other cancers: a review. *Clin Chem* 2005;51(3):494—503.
48. Molina R., Barak V., van Dalen A. et al. Tumor markers in breast cancer—European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol* 2005;26(6):281—93.
49. Piccart-Gebhart M.J. Anthracyclines and the tailoring of treatment for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(20):2177—9.
50. Di Leo A., Cardoso F., Durbecq V. et al. Predictive molecular markers in the adjuvant therapy of breast cancer: state of the art in the year 2002. *Int J Clin Oncol* 2002;7(4):245—53.
51. Braybrooke J.P., Levitt N.C., Joel S. et al. Pharmacokinetic study of cisplatin and infusional etoposide phosphate in advanced breast cancer with correlation of response to topoisomerase IIalpha expression. *Clin Cancer Res* 2003;9(13):4682—8.
52. Kamath K., Wilson L., Cabral F., Jordan M.A. BetaIII-tubulin induces paclitaxel resistance in association with reduced effects on microtubule dynamic instability. *J Biol Chem* 2005;280(13):12902—7.
53. Mozzetti S., Ferlini C., Concolino P. et al. Class III beta-tubulin overexpression is a prominent mechanism of paclitaxel resistance in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005;11(1):298—305.
54. Ferrandina G., Zannoni G.F., Martinelli E. et al. Class III beta-tubulin overexpression is a marker of poor clinical outcome in advanced ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(9):2774—9.
55. Hasegawa S., Miyoshi Y., Egawa C. et al. Prediction of response to docetaxel by quantitative analysis of class I and III beta-tubulin isotype mRNA expression in human breast cancers. *Clin Cancer Res* 2003;9(8):2992—7.
56. Iwao-Koizumi K., Matoba R., Ueno N. et al. Prediction of docetaxel response in human breast cancer by gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2005;23(3):422—31.
57. Dervieux T., Meshkin B., Neri B. Pharmacogenetic testing: proofs of principle and pharmacoeconomic implications. *Mutat Res* 2005;573(1—2):180—94.
58. Innocenti F., Ratain M.J. Update on pharmacogenetics in cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 2002;38(5):639—44.
59. McLeod H.L., Yu J. Cancer pharmacogenomics: SNPs, chips, and the individual patient. *Cancer Invest* 2003;21(4):630—40.
60. Tai H.L., Fessing M.Y., Bonten E.J. et al. Enhanced proteasomal degradation of mutant human thiopurine S-methyltransferase (TPMT) in mammalian cells: mechanism for TPMT deficiency inherited by TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B or TPMT*3C. *Pharmacogenetics* 1999;9(5):641—50.
61. Innocenti F., Ratain M.J. "Irinogenetics" and UGT1A: from genotypes to haplotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(6):495—500.
62. Innocenti F., Vokes E.E., Ratain M.J. Irinogenetics: what is the right star? *J Clin Oncol* 2006;24(15):2221—4.
63. Toffoli G., Veronesi A., Boiocchi M., Crivellari D. MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF). *Ann Oncol* 2000;11(3):373—4.
64. Ulrich C.M., Yasui Y., Storb R. et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* 2001;98(1):231—4.
65. Chiusolo P., Reddicono G., Casorelli I. et al. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Ann Oncol* 2002;13(12):1915—8.
66. Toffoli G., Russo A., Innocenti F. et al. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677C—>T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2003;103(3):294—9.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ ИЗ Т/НК-КЛЕТОК

И.Б. Ковынев¹, Т.И. Поспелова¹, Е.Н. Воропаева¹, Н.Ю. Дьячкова², Н.В. Скворцова¹,
А.С. Лямкина¹, И.Н. Нечунаева²

¹Кафедра гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета;

²Городской гематологический центр УЗ мэрии Новосибирска

Обследованы 896 пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ). Т-клеточный иммунофенотип был установлен в 208 случаях. В соответствии с критериями ВОЗ был определен вариант каждого из них. Для подробной характеристики Т-клеточного иммунологического фенотипа НХЗЛ была использована панель из 15 моноклональных антител. У 115 больных диагностирована лимфобластная лимфома, у 93 — варианты периферических Т-НХЗЛ. Показано, что иммуноцитохимическое исследование с количественным подсчетом положительных клеток имеет определенную ценность для дифференциальной диагностики периферических Т-лимфом. Определены количественные критерии, дополнительные к классификации ВОЗ. Получены доказательства гетерогенности опухолевого субстрата, характерные для Т-НХЗЛ.

Ключевые слова: неходжкинские Т-клеточные лимфомы, классификация Т-клеточных опухолей, дополнительные количественные иммуноцитохимические критерии

ADDITIONAL DIAGNOSTIC IMMUNOCYTOCHEMICAL CRITERIA FOR T/NK-CELL LYMPHOMAS

I.B. Kovynev¹, T.I. Pospelova¹, E.N. Voropaeva¹, N.J. Djachkova², N.V. Skvortsova¹, A.S. Ljamkina¹, I.N. Nechunaeva²

¹Novosibirsk state medical university, ²City haematologic center of the mayoralty of Novosibirsk

896 patients (pts) with malignant non-Hodgkin's lymphomas were examined in this study. T-cell immunophenotype has been established in 208 cases. Diagnosis was established according to the WHO criteria. We used the panel from 15 monoclonal antibodies for the detailed characteristic of T-cell immunophenotype of non-Hodgkin's lymphomas. Lymphoblastic lymphomas was revealed in 115 pts and peripheral T-lymphomas in 93 pts. It was shown, that immunocytochemical research with quantitative calculation of antigen-positive cells has the certain value for differential diagnostics of peripheral T-cell lymphomas. We determined some quantitative diagnostics criteria in addition to WHO classification and proved their evidence in malignancy heterogeneity typical for T-cell lymphomas.

Key words: non-Hodgkin's T-cell lymphomas, classification of T-cell neoplasms, additional quantitative immunocytochemical criteria

Классификация Т- и НК-клеточных опухолей, предложенная ВОЗ, акцентирует внимание на множестве параметров, объединяя морфологию, иммунофенотип, генетику и клинические черты. Последние играют особенно важную роль в распознавании этих опухолей вследствие малой специфичности других параметров [1–4].

Для Т-клеточных лимфом характерно значительное морфологическое разнообразие, и даже внутри определенного заболевания может быть обнаружен целый спектр гистологических вариантов. В субстрате одной и той же опухоли возможно сочетание разных типов клеток — от малых лимфоцитов с минимальной атипией до крупных с анапластическими чертами [5]. Такая картина наблюдается в отдельных случаях при анапластической крупноклеточной лимфоме, Т-клеточной лимфоме/лейкемии взрослых, НК/Т-клеточной лимфоме назального типа. Более того, часто морфологическая характеристика нескольких вариантов неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ) может быть практически одинаковой. Множество экстра nodальных Т- и НК-клеточных лимфом имеют сходные гистологические черты, такие как выраженная апоптотическая активность, некроз и инвазия в сосуды [6].

В отличие от В-клеточных лимфом для большинства подклассов Т-НХЗЛ специфический иммунофенотипический профиль нехарактерен. Несмотря на то что часто антигены связаны с определенным вариантом опухоли, связь эта малоспецифична. Например, CD30 — универсальный маркер анапластической крупноклеточной лимфомы — также может экспрессироваться другими Т- и В-клеточными опухолями, хотя и в меньшей степени. CD30 экспрессируется даже при лимфоме Ходжкина.

По аналогии экспрессия CD56 является характерной чертой НК/Т-клеточной лимфомы назального типа, но может быть обнаружена и при других Т-клеточных новообразованиях и даже при опухолях из плазматических клеток [7–9]. Кроме того, внутри одной нозологической формы может быть несколько иммунофенотипических вариантов. Например, Т-клеточная лимфома печени и селезенки обычно имеет γ/δ -Т-клеточный фенотип, но встречается и небольшое число случаев, происходящих из α/β -Т-клеток.

В целом следует отметить, что в отличие от В-клеточных лимфом у Т-НХЗЛ нередко отсутствуют достоверные иммунологические маркеры клональной природы опухоли, но иммунофенотипирование тем не менее является важной опорой в диагностике этих заболеваний. В целом вопросы клональности Т-НХЗЛ вызывают многочисленные дискуссии в литературе [10–13]. Клональный тип пролиферации Т-клеток при Т-лимфомах доказан молекулярно-генетическими исследованиями, преимущественно основанными на ПЦР-диагностике перестроек генов рецепторов Т-клеток [14, 15].

В настоящее время для большинства Т- и НК-клеточных опухолей не определено ни одной специфической хромосомной аномалии. Редкое исключение составляет Т-анапластическая крупноклеточная лимфома, которая часто демонстрирует t(2;5) и другие варианты цитогенетических аномалий [16].

Детальный молекулярный патогенез большинства Т- и НК-клеточных лимфом так и не выяснен [17]. В классификации этих заболеваний основными дифференциально-диагностическими признаками являются клинические. Категория периферических Т-клеточных лимфом включает множество подвариантов, которые в

совокупности составляют примерно 15% от всех НХЗЛ взрослых [3, 4, 18]. Среди них наиболее значимыми по распространенности группами являются периферическая Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома (включая Т- и 0-клеточный подварианты) и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома. Намного реже встречаются ангиоцентрическая Т/НК-клеточная НХЗЛ, панникулитоподобная подкожная Т-лимфома, Т-лимфома/энтеропатия и гепатоспленическая γ/σ Т-НХЗЛ.

Клинически периферическая Т-клеточная лимфома может проявляться преимущественно поражениями лимфатических узлов или экстранодальными пролиферациями в нелимфатических органах, что указывает на неоднородность группы [19]. Это выражается и в гетерогенности клеточного состава опухолевого субстрата: он может быть представлен мелкими, плеоморфными элементами, включать эозинофилы, эпителиоидные гистиоциты, плазматические клетки, гигантские клетки, подобные элементам Штернберга — Рид, или состоять сплошь из крупноклеточных элементов [20].

В отличие от экспрессии антигенов при В-клеточных лимфомах экспрессия поверхностных Т-клеточных маркеров отличается разнообразием и непостоянством. Опухоли часто положительны на CD2, CD3 и CD4, несколько реже — CD8+. Проблема интерпретации иммунологического фенотипа этих НХЗЛ усугубляется в большинстве случаев утратой одного или нескольких антигенов, чаще всего это CD5 или CD7 [18].

Таким образом, поиск дополнительных подходов к анализу иммунофенотипа сохраняет актуальность. Появление новых программ лечения и препаратов, имеющих конкретную молекулярно-биологическую мишень в опухолевой клетке, определяет повышение требований к точности диагностики отдельных вариантов Т-НХЗЛ.

Определенный ресурс для подобных поисков предоставляет иммуноцитохимический метод исследования клеточных маркеров, который в отличие от традиционной иммуногистохимии позволяет более тонко выявлять локализацию антигена и особенности морфологии внутриклеточных структур, экспрессирующих его. Кроме того, иммуноцитохимия дает возможность с большей частотой и достоверностью осуществлять численный подсчет положительных клеток, предлагая количественные критерии для дифференциальной диагностики. Этот подход часто используется для определения рецепторных гормональных индексов при раке молочной железы и некоторых других опухолях. В то же время в отношении лимфоидных опухолей данный метод проработан недостаточно [13].

Целью данного исследования явилось изучение значимости количественных иммуноцитохимических критериев для дифференциального диагноза периферических Т-НХЗЛ.

Материалы и методы

Обследовали 896 пациентов с НХЗЛ. Т-клеточный иммунофенотип был установлен в 208 случаях. В соответствии с критериями ВОЗ был установлен вариант каждого из них. У 115 больных диагностирована лимфобластная лимфома, у 93 — варианты периферических Т-НХЗЛ. Эти случаи были условно разделены

на группы крупноклеточных ($n=63$) и мелкоклеточных вариантов ($n=30$) по преобладанию в опухолевом субстрате соответствующего морфологического компонента. В данной работе анализировался лишь фенотип опухолевых клеток пациентов с периферическими Т-НХЗЛ.

Средний возраст пациентов составил $55,8 \pm 4,7$ года. Анализ распределения по возрастным группам выявил преобладание лиц 60–64 лет. Максимальная заболеваемость (51,5%) была определена между 5- и 7-м десятилетием жизни и носила монопиковый характер. 36,2% пациентов составили лица молодого и среднего возраста, а 5,9% — дети и подростки.

Давность заболевания составляла от нескольких месяцев до пяти лет. У 56,7% пациентов иммунофенотип опухоли изучали на этапе первичной диагностики, у 43,3% — при рецидиве процесса.

Пациентов обследовали с использованием стандартного набора клинических и инструментальных методов, включавших исследование показателей гемограммы, стерильного пунктата и трепанобиоптата с подсчетом миелограммы. При наличии лимфаденопатии или органных поражений проводилась обязательная биопсия опухоли с морфологическим исследованием ткани лимфоидной неоплазии.

В целях изучения распространенности НХЗЛ и верификации стадии заболевания использовали инвазивные (фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия и др.) и неинвазивные методы (УЗИ внутренних органов, рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, по показаниям — с использованием спирального томографа). Исследовали основные биохимические показатели, в том числе активность общей лактатдегидрогеназы, уровень белков плазмы крови.

С целью подробной характеристики Т-клеточного иммунологического фенотипа неходжкинских лимфом была использована широкая панель моноклональных антител (MKA; DAKO, Novocastra, R&D и др.):

- TdT (терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза экспрессируется лимфобластами), использовался клон HT-1;
- CD1a (кортикальные тимоциты — M-T102);
- TCR- α/β (Т-клеточный рецептор основного класса Т-клеток — WT 31);
- TCR- δ/γ (Т-клеточный рецептор минорного класса Т-клеток — 11F2);
- CD2 (субпопуляция Т-клеток — MT910);
- CD3 (субпопуляция Т-клеток — UCHT1);
- CD4 (Т-хелперы-индукторы — MT310);
- CD5 (субпопуляция Т-клеток, В-клеточный хронический лимфолейкоз — В-ХЛЛ — DK23);
- CD7 (панТ-маркер — DK24);
- CD8 (Т-супрессоры — DK25);
- CD10 (антиген «общего» лимфобластного лейкоза, лимфобласты — SS2/36);
- CD45RO (панТ-маркер, субпопуляция В-клеток) — UCHL1;
- CD56 (NK-клетки) — MOC-1;
- CD103 (интраэпителиальные Т-клетки тонкой кишки, волосатоклеточный лейкоз) — HML-1;
- Ki-67 (MIB-1) — маркер пролиферативной активности.

Иммунологический фенотип опухолевых клеток исследовали с помощью систем визуализации (LSAB+, LSAB2; DAKO), основанных на стрептавидин-биотин-овой или полимерной (EnVision Systems; DAKO) методиках с использованием цитохимической метки щелочной фосфатазой (для иммуноцитохимического исследования) или пероксидазой (для иммуногистохимического исследования).

Основным материалом для работы являлся субстрат опухоли, полученный методом открытой или пункционной (при поражении костного мозга) биопсии. Всего исследовано более 100 биоптатов, в части случаев проводилось параллельное иммуноцито- и иммуногистоморфологическое исследование препаратов одного и того же пациента.

Вся информация была преобразована в формат электронных таблиц Excel. Сформированная база данных в последующем проходила математическую обработку с помощью пакета прикладных математических программ Statistica v. 6 (StatSoft Inc.), OriginPro v. 7.5 (OriginLab) и с использованием статистических возможностей Excel.

Результаты

Т-НХЗЛ преимущественно из крупных клеток были выявлены у 63 пациентов, среди них преобладала Т-анапластическая лимфома, она была выявлена у 35 (56%) обследованных этой группы (рис. 1). Реже встречались Т-плейоморфная лимфома (16%), Т-иммунобластная (17%) и Т-крупноклеточная с НК-фенотипом (у двух больных). Другие типы Т-лимфом этой группы диагностированы у 8% пациентов.

В комментариях к современной классификации ВОЗ лимфоидных неоплазий отмечается, что роль иммунофенотипирования опухолевых клеток при Т-НХЗЛ имеет целью констатацию их Т-клеточной принадлежности.

Этим диагностическая ценность исследования, по мнению Е. Jaffe и соавт. [3], исчерпывается, поскольку специфических маркеров для большинства вариантов Т-лимфом нет.

В целом этот тезис нами не оспаривается. Однако математический анализ данных выявил достоверные различия по количеству МКА-положительных клеток между отдельными типами Т-НХЗЛ из крупных клеток.

Различия средних значений иммунофенотипических показателей с учетом ошибки средних и определения уровня значимости доверительных интервалов признаков позволили выявить перечень антигенов, по уровню которых две группы анапластической (1-я группа) и

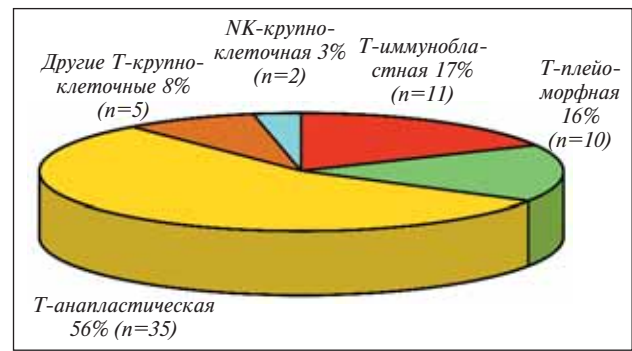


Рис. 1. Частота и структура Т-НХЗЛ с преобладанием крупных клеток

неанапластической (2-я группа) Т-крупноклеточных лимфом имели множественные отличия (табл. 1). В перечень признаков были включены маркеры CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD30 и ALK.

Следующий этап исследования был направлен на выявление достоверности различия по содержанию МКА-положительных клеток между 1-й и 2-й группами.

Таблица 1.

Иммуноморфологическая характеристика опухолевого субстрата (среднее число положительных клеток в субстрате) при Т-крупноклеточных лимфомах

Маркер	Анапластическая Т-крупноклеточная лимфома	Неанапластические Т-крупноклеточные лимфомы
CD1a	13,4±6,3	29,9±9,3
CD2	40,0±6,6	41,3±1,3
CD3	52,1±3,4	43,9±9,4
CD4	58,2±6,9	22,2±8,2*
CD5	7,7±3,8	11,6±8,2
CD7	17,0±7,2	63,2±2,4**
CD8	81,8±5,6	32,9±4,0**
CD10	22,0±1,8	46,6±7,2*
CD19	6,7±3,2	4,3±2,0
CD20	2,4±1,4	2,7±1,1
CD23	0	8,4±5,6
CD30	67,0±2,7	22,0±2,1****
CD38	0	0
CD45RO	58,6±5,9	68,3±7,8
CD79α	7,6±3,4	10±4,3
CD95	0	35,0±10,0
CD103	0	0
κ-Цепи	0	0
TCR1	15,9±2,6	16,5±1,9
TCR2	23,3±1,9	28,8±7,5
Ki-67	65,4±5,0	74,5±7,1
ALK	67,9±2,2	22,7±1,2***
p53	37±8,1	24,6±7,2

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,005$, **** – $p < 0,001$ по сравнению с анапластической Т-крупноклеточной лимфомой.

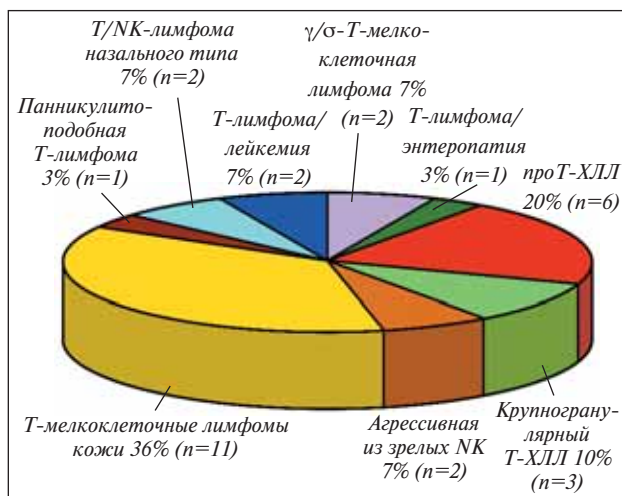


Рис. 2. Частота и структура Т-мелкоклеточных лимфом

С этой целью была проведена статистическая проверка различий средних с расчетом *t*-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона.

Ниже приводятся результаты анализа парного двухвыборочного *t*-теста числовых рядов, включавших количество CD-положительных клеток в двух группах Т-крупноклеточных лимфом.

Первым исследуемым показателем было содержание элементов, экспрессирующих CD2. Фактическое значение *t*-критерия для CD2+ клеток при уровне статистической значимости $p < 0,05$ не превышало *t*-критическое двустороннее и составило -0,19 против 2,2. При значении индекса линейной корреляции Пирсона для маркера на уровне 0,8 (свидетельство сильной прямой связи) принадлежность числовых рядов к разным выборкам и, следовательно, диагностическая ценность признака были отвергнуты. Тот же вывод следовал и о CD3-маркере: -0,5 против 2,2.

Маркеры CD4 и CD10 с трудом преодолели планку критического уровня *t*-критерия: фактические значения критерия Стьюдента в 1-й группе у них были равны 2,8 и -2,3 при расчетном 2,2 в обоих случаях. Индекс Пирсона указывал на слабую связь — 0,28 и 0,06 соответственно. Следовательно, число CD4- и CD10-положительных опухолевых клеток в субстрате может иметь ограниченное значение для дифференциальной диагностики двух групп Т-клеточных опухолей: количество CD4+ элементов более $58,2 \pm 6,9\%$ и CD8+ менее $46,6 \pm 7,2\%$ с достаточной вероятностью ($p < 0,05$) указывает на Т-анпластическую лимфому.

CD10 проявил сомнительную ценность: фактическое значение *t*-критерия в 1-й группе было вдвое больше *t*-критического — 4,6 против *t*-расчетного 2,2.

Более весомыми для дифференциального диагноза оказались маркеры CD7 и CD30. В 1-й группе для CD7 фактическое значение критерия Стьюдента составило -10,6, для CD30 — 6,1, что без учета знака значительно превышало критический 2,2. Таким образом, выявленные в опухоли количество CD7-положительных лимфомных клеток менее $17,0 \pm 7,2\%$ и CD30 более $67,0 \pm 2,7\%$ делают более вероятным (при $p < 0,05$) диагноз Т-крупноклеточной лимфомы анапластического типа.

Как и ожидалось, наиболее информативным показателем для дифференциального диагноза Т-НХЗЛ ока-

залось количество ALK-положительных клеток. *t*-Критерий в 6 раз превышал расчетный — 13,7 против 2,2 при индексе Пирсона -0,1. Последнее означает, что при уровне ALK выше $67,9 \pm 2,2\%$ диагноз Т-анпластической лимфомы можно считать доказанным.

Таким образом, наибольшей ценностью для распознавания Т-анпластической лимфомы обладали маркеры ALK, CD30 и CD7, дополнительное значение может иметь определение CD4 и CD8.

Т-НХЗЛ преимущественно из мелких клеток оказались самыми малочисленными ($n=30$). Однако именно в этой группе встретились наибольшие трудности в диагностике, поскольку в ней преобладали экстранодальные поражения, а лимфоаденопатия в большинстве случаев отсутствовала.

Среди Т-мелкоклеточных НХЗЛ самой представительной была группа лимфом кожных типов — 36% ($n=11$) от общего числа пациентов с этими опухолями (рис. 2).

Кроме того, кластер Т-мелкоклеточных неходжкинских лимфом включал пациентов с Т-лимфомой/лейкемией ($n=2$), γ/δ-Т-клеточной гепатоспленической лимфомой ($n=2$), Т-лимфомой/энтеропатией ($n=1$), Т-клеточным пролимфоцитарным хроническим лимфолейкозом ($n=6$), Т-клеточным лейкозом с большими гранулярными лимфоцитами ($n=3$), NK-агрессивной лимфомой/лейкемией ($n=2$), подкожной панникулитоподобной Т-лимфомой ($n=1$) и Т/НК-лимфомой назального типа, ранее относимой к болезни Вегенера ($n=2$) [21, 22].

Наиболее частыми вариантами Т-мелкоклеточных НХЗЛ были Т-мелкоклеточные лимфомы/лейкемии, кожные лимфомы CD4+ Сезари и несезари CD4- типов, агрессивные лимфомы из NK-клеток.

К особым редко диагностируемым формам относились Т-мелкоклеточная лимфома/энтеропатия, γ/σ-Т-гепатоспленомегалическая лимфома и панникулитоподобная Т-мелкоклеточная лимфома. Пациенты с некоторыми из этих опухолей были обследованы и получали лечение в нашей клинике.

Ввиду небольшого числа больных все варианты были объединены в три кластера: первично лейкемические Т-мелкоклеточные НХЗЛ ($n=13$), алейкемические Т-мелкоклеточные НХЗЛ ($n=6$) и Т-мелкоклеточные с первичным поражением кожи ($n=11$).

В целях выявления дополнительных иммуноцитохимических критериев для дифференциальной диагностики был проведен подробный анализ их фенотипа.

При наличии большинства панТ-клеточных маркеров во всех трех группах их иммунофенотипический профиль различался (табл. 2). CD2 экспрессировался с разной частотой — $45,3 \pm 5,3$; $26,3 \pm 1$ и $89,3 \pm 16,6\%$ в 1, 2 и 3-й группах соответственно ($p < 0,05$). CD3+ клетки у больных лейкемическими вариантами выявлялись в $69,9 \pm 9,2\%$ случаев, при двух других вариантах несколько чаще: $71,7 \pm 4,3$ и $78,8 \pm 4,8\%$, однако разница была недостоверной.

CD4 — маркер Т-хелперов/индукторов — присутствовал в фенотипе всех Т-мелкоклеточных лимфом, однако экспрессия была максимальной при кожной лимфоме Сезари ($p < 0,05$).

Количество CD5+ и CD7+ клеток колебалось от 27,4 до 85,9% ($p < 0,05$), что, вероятно, свидетельствует о некоторой вариабельности экспрессии этих маркеров различными типами Т-лимфом.

Число CD8-положительных случаев (антиген Т-супрессоров) было невелико и во всех трех вариантах достоверно не различалось ($17,6 \pm 7,9$; $18,7 \pm 1,9$ и $14,9 \pm 2,3\%$ соответственно), что отражает редкую встречаемость Т-супрессорного профиля при Т-НХЗЛ и, возможно, постоянное присутствие среди опухолевых клеток нормального клона Т-клеток с соответствующей функциональной активностью.

Количество клеток, экспрессирующих антиген CD10, коррелировало с числом крупноклеточных и анаплазированных элементов в субстрате опухоли, а также с ее пролиферативной активностью.

Заслуживает внимания, на наш взгляд, наличие CyclinD1-положительных клеток в $54,3 \pm 1,7\%$ случаев алейкемических вариантов Т-НХЗЛ ($p < 0,01$). Вероятно, это связано с вовлечением этого протеина пролиферативного цикла клетки в какие-либо генетические аномалии с его амплификацией и гиперэкспрессией его гена.

Дополнительным доказательством этому является число Ki-67+ клеток, отражающих значительно более высокую пролиферативную активность в сравнении с В-мелкоклеточными лимфомами.

Зрелые В-лимфоциты, обнаруживаемые благодаря экспрессии панВ-клеточных маркеров, стабильно присутствовали при всех вариантах и группах Т-зрелоклеточных НХЗЛ. Вероятно, это отражает наличие в субстрате опухоли реактивных клеток гуморального звена иммунитета и иммунобиологического надзора.

В целом результаты работы доказывают, что иммуноцитохимическое исследование с количественным подсчетом положительных клеток имеет определенную ценность для дифференциальной диагностики периферических Т-лимфом из крупных клеток. Группа Т-лимфом из мелких клеток была слишком малочисленной, чтобы выявить какую-либо закономерность, что требует продолжения исследований и дополнительного набора материала.

Кроме того, получены дополнительные доказательства гетерогенности опухолевого субстрата, характерные для Т-НХЗЛ. Клетки периферических Т-лимфом анапластического и неанапластического типов демонстрируют экспрессию панТ-клеточных антигенов только на уровне 60%, при этом реактивные В-клетки составляют не более 10%. Таким образом, около 30% клеток неоплазии утратили часть Т-антигенов или экспрессируют их в низких концентрациях, что также отражает неоднородность субстрата Т-НХЗЛ. Аналогичные изменения были выявлены и в группе мелкоклеточных В- и Т-лимфом.

Эти факты, по-видимому, отражают иммунофенотипический и, главное, генетический «химеризм»

Таблица 2. Иммуноморфологическая характеристика опухолевого субстрата (число положительных клеток) при лейкоемических, алейкемических и первично кожных вариантах Т-мелкоклеточных лимфом

Маркер	Лейкемические Т-мелкоклеточные НХЗЛ (n=13)	Алейкемические Т-мелкоклеточные НХЗЛ (n=6)	Т-мелкоклеточные с первичным поражением кожи (n=11)
CD1a	10,3±7,8	45,7±2,3*	22,3±2,3*+
CD2	45,3±5,3	26,3±10,8*	89,3±16,6*+
CD3	69,9±9,2	71,7±14,3	78,8±4,8
CD4	32,5±6,3	36±8,3	80,6±5,2*+
CD5	27,4±5,2	42,3±2,1*	75,6±4,3*+
CD7	65±4,9	61±8	85,9±7,6
CD8	17,6±7,9	18,7±1,9	14,9±2,3
CD10	8,6±4,2	15,3±8,2	18,1±4,3
CD19	14±5,6	13,7±5,9	3,2±1,2*+
CD20	8,4±2,7	2,7±1,4*	0
CD23	12±5,1	7,3±3,9	0
CD30	13,3±2,2	10±4,2	22,7±6,5*+
CD38	13±12,4	1±0,6*	12,2±7,3+
CD45RO	59,7±5,9	55,7±9,9	88,4±2,3*+
CD79	7,75±2,6	10,3±2,6	9,2±2,3
CD103	30,8±14,9	12,5±4,1*	0
Ki-67	15,4±3,4	10,2±5,2	6,1±2,4*+
CyclinD1	8,3±6,4	54,3±1,7**	0

Примечание. $p < 0,5$: * — по сравнению с лейкоемическими Т-мелкоклеточными НХЗЛ, + — по сравнению с алейкемическими Т-мелкоклеточными НХЗЛ; ** — $p < 0,01$ по сравнению с лейкоемическими Т-мелкоклеточными НХЗЛ.

клеток лейкоемических клонов. Жестко определенный фенотипический репертуар поверхностных, цитоплазматических и внутриядерных протеинов, характерный для неопухолевых аналогов лимфомы, имеет своей основой четкую генетическую детерминацию. Нарушение спектра белков, экспрессируемых опухолевой клеткой, свидетельствует о нестабильности генетического аппарата опухолевых клонов. Кроме того, утрата антигенов иммунофенотипического профиля частью клеток субстрата опухоли отражает его генетическую гетерогенность и наличие среди элементов доминирующего клона клеточных сообществ, имеющих модифицированный геном.

Гетерогенность опухолевого субстрата отражается на морфологической и, особенно, на клинической характеристике опухоли. Из этого следует, что разнообразие клинических проявлений Т/НК-НХЗЛ отражает их клональное разнообразие, приобретаемое на этапах опухолевой прогрессии. Появление модифицированных сообществ клеток позволяет лимфоме осуществлять клеточную экспансию в различные ткани и органы, отличающиеся друг от друга по типу метаболизма, кровоснабжению и другим важным биохимическим и анатомическим характеристикам. Непрерывный процесс клональной селекции приводит к отбору минорных клеточных сообществ, приобретающих способность пролиферировать в условиях, отличающихся от условий первичного очага.

Л и т е р а т у р а

1. Криволапов Ю.А., Леенман У.У. Морфологическая диагностика лимфом. С.-Пб., КОСТА; 2006. с. 85–117.
2. Мазуров В.И., Криволапов Ю.А. Классификация лимфом. Морфология, иммунофенотип, молекулярная генетика неходжкинских лимфом. Практ онкогематол 2004;5(3): 166–75.
3. Jaffe E.S., Krenacs L., Raffeld M. Classification of T-cell and NK-cell neoplasms based on the REAL classification. Ann Oncol 1997;8(2):17–24.
4. Jaffe E.S. Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T-cell malignancies. Blood 1996;87:1207–10.
5. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumors (WHO OMS). Lyon, IARS-Press; 2001. p. 340–5.
6. Jaffe E.S., Krenacs L., Kingma D.W. et al. Extranodal peripheral T-cell and NK-cell neoplasms. Am J Clin Pathol 1999;111:46–55.
7. Perniciaro C., Wincelmann R.K., Daoud M.S. et al. Malignant angioendotheliomatosis is an angiotropic intravascular lymphoma. Immunohistochemical, ultrastructural, and molecular genetics studies. Am J Dermatopathol 1995;17:242–8.
8. Chan J.K., Sin V.C., Wong K.F. et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. Blood 1997; 89:4501–13.
9. Kumar S., Krenacs L., Medeiros J. et al. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T lymphocytes. Hum Pathol 1998;29:397–403.
10. Ковынев И.Б., Лосева М.И., Поспелова Т.И. и др. Особенности иммуноморфологической диагностики лимфобластных неходжкинских лимфом. Вестн НГУ 2006;4(3):15–22.
11. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.И. Петрова и Н.Т. Райхлина. Казань; 2004. с. 456.
12. Пробатова Н.А. Морфологические критерии диагностики злокачественных лимфом. В кн.: Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М., Медицина; 2001. с. 301–12.
13. Воробьев И.А., Худолева О.А., Рощупкина Т.Д. и др. Иммунофенотипирование опухолей системы крови и лимфатических опухолей. Часть I. Зрелоклеточные лимфомы и лимфосаркомы. Гематол и трансфузиол 2005;(1):7–13.
14. Greiner T.C., Raffeld M., Lutz C. et al. Analysis of T cell receptor-gamma gene rearrangements by denaturing gradient gel electrophoresis of GC-clamped polymerase chain reaction products. Correlation with tumor-specific sequences. Am J Pathol 1995;146:46–55.
15. Krafft A.E., Taubenberger J.K., Sheng Z.M. et al. Enhanced sensitivity with a novel TCRgamma PCR assay for clonality studies in 569 formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) cases. Mol Diagn 1999;4:119–33.
16. Jaffe E.S. Anaplastic large cell lymphoma: the shifting of diagnostic hematopathology. Mod Pathol 2001;14:219–28.
17. Kluin P.M., Feller A., Gaulard P. et al. Peripheral T/NK-cell lymphoma: a report of the IXth Workshop of the European Association for Haematopathology Conference report. Histopathology 2001;38:250–70.
18. Armitage J., Weisenburger D.J. New approach to classifying Non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Clin Oncol 1998;16:2780–95.
19. Harris N., Jaffe E., Stein H. et al. A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361–92.
20. Gascoyne R.D., Aoun P., Wu D. et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. Blood 1999;93:3913–21.
21. Gonzalez C., Medeiros L., Brazier R. et al. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue: a clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. Am J Surg Pathol 1991;15:17–27.
22. Farcet J., Gaulard P., Marolleau J. et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor α/δ . Blood 1990;75:2213–9.

Дискуссия по статье И.Б. Ковынева, Т.И. Поспеловой, Е.Н. Воропаевой и соавт. «Дополнительные критерии иммунофенотипической диагностики неходжкинских злокачественных лимфом из Т/НК-клеток»

Статья И.Б. Ковынева и соавт., посвященная Т/НК-клеточным лимфомам, безусловно, вызывает повышенный интерес ввиду редкости и сложности исследуемых вариантов неходжкинских лимфом. Диагностика Т-клеточных лимфом связана со значительными трудностями на морфологическом, иммунофенотипическом, молекулярном уровнях. Известно, что определение клональной реаранжировки генов Т-клеточного рецептора не является доказательством наличия лимфомного поражения. Так, до 50% лимфоидных инфильтратов кожи являются клональными по результатам исследования TCR γ , однако это не доказывает наличия истинной Т-клеточной лимфомы кожи, и данные пациенты подлежат только динамическому наблюдению. Помимо клональной реаранжировки генов TCR необходим морфологический субстрат лимфомы с иммунофенотипом, соответствующим тому или иному варианту лимфомы кожи;

крайне важны клинические данные. Авторы статьи справедливо подчеркивают значимость клинической картины и необходимость учета всего комплекса диагностических признаков.

Хотелось бы обсудить некоторые положения статьи, которые принципиально важны в диагностике зрелых Т/НК-клеточных лимфом.

1. Периферические Т-клеточные лимфомы характеризуются достаточно высокой «специфичностью» иммунофенотипа ряда вариантов Т/НК-клеточных лимфом. Например, диагноз экстранодальной Т/НК-клеточной лимфомы назального типа подразумевает экспрессию CD2, CD3 (клон ϵ), CD56, экспрессию цитолитических молекул Perforin, Granzyme B и отсутствие каких-либо других панТ-клеточных маркеров. В случае CD56-положительной лимфомы, как правило, присутствует экспрессия опухолевыми клетками вируса Эпштейна

на — Барр (EBV). В случае отрицательной реакции с цитотоксическими молекулами или при отсутствии экспрессии EBV диагноз экстранодальной T/NK-клеточной лимфомы назального типа должен быть отвергнут и обозначен как «периферическая T-клеточная лимфома, неспецифицированная». В связи с этим вызывает сомнение правомочность суммарного анализа всех антигенов, указанных авторами в перечне используемых антигенов.

2. Статистическая обработка выявила сомнительную ценность такого маркера, как CD10, и высокую ценность ALK.

В настоящее время установлено, что ангиоиммунобластная T-клеточная лимфома имеет своим неопухолевым аналогом фолликулярную T-клетку-хелпер. Диагностическими маркерами этого варианта лимфомы являются CD10 (частота экспрессии около 80%) и CXCL 13 (J. Dupuis et al. Expression of CXCL 13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2006;30:490–4). Этот вариант необходимо выделять из всего спектра периферических T-клеточных лимфом. Вместе с тем в статье выделение данного варианта отсутствует.

Сходная ситуация наблюдается с маркером ALK. Для установления диагноза анапластической крупноклеточной лимфомы при положительной реакции его диагностическая ценность составляет 100%. Однако, по нашим данным, в возрастной группе старше 40 лет частота экспрессии ALK составляет только 9,5%. Поэтому анализ всего спектра зрелых T-клеточных лимфом (без выделения возрастных групп) для оценки значимости ALK представляется не совсем корректным.

Уместно подчеркнуть, что неопухолевым аналогом анапластической крупноклеточной T/0-клеточной лимфомы является α/β T-клетка с цитотоксическими свойствами. Вместе с тем упоминание об экспрессии цитотоксических молекул при анапластической крупноклеточной лимфоме (в том числе в перечне используемых антигенов) в статье отсутствует. Авторы статьи не комментируют высокий уровень экспрессии опухолевыми клетками CD8 при анапластической крупноклеточной лимфоме (81,8%). Известно, что при иммуногистохимическом исследовании уровень экспрессии опухолевыми клетками данного антигена — маркера цитотоксических лимфоцитов — крайне низок, в отличие от реактивного «фона», среди которого CD8-положительные лимфоциты могут встречаться в значительном количестве.

3. Авторы морфологически выделяют T-клеточную плеоморфную и иммунобластную лимфому. В статье не приведены иммунофенотипические характе-

ристики T-клеточной иммунобластной лимфомы. В нашей диагностической работе мы выделяем мономорфноклеточный вариант анапластической крупноклеточной лимфомы, морфологически тождественный описанной ранее так называемой T-иммунобластной лимфоме. Неясно, как T-клеточная иммунобластная лимфома, анализируемая авторами статьи, соотносится с современными вариантами периферической T-клеточной лимфомы. В настоящее время в классификации ВОЗ (2001) термин «T-клеточная иммунобластная лимфома» как нозологическая форма периферической T-клеточной лимфомы не употребляется.

4. В группе T-клеточных мелкоклеточных лимфом авторы объединили T-клеточные лейкозы, нодальную T-клеточную лимфому и T-клеточные лимфомы кожи. В связи с этим объединением частота T-клеточных лимфом резко возрастает, так как среди экстранодальных лимфом 2-е место по частоте занимает поражение кожи, а среди лимфом кожи до 80% составляют лимфомы с T/NK-клеточным иммунофенотипом. Учитывая упоминание авторами статьи экспрессии cyclin D1 при T-клеточных лимфомах, представляется важным подчеркнуть наличие этого феномена для первичных T-клеточных лимфом кожи (X. Mao et al. Heterogeneous abnormalities of CCND1 and RB1 in primary cutaneous T-Cell lymphomas suggesting impaired cell cycle control in disease pathogenesis. J Invest Dermatol 2006;126(6):1388–95).

Ни в коей мере не умаляя значимость представленного в статье масштабного и трудоемкого исследования, хотелось бы высказать личную точку зрения о возможности применения иммуноцитохимического исследования в диагностике такой сложной патологии, как T-клеточные лимфомы. При иммуногистохимическом исследовании в тонких серийных срезах (3 мкм) качество визуализации локализации экспрессированного антигена не уступает таковому при использовании иммуноцитохимического метода. Вместе с тем анализ гистоархитектоники лимфоидной ткани, оценка зональности экспрессии антигенов, дифференцировка опухолевого и реактивного компонента возможны лишь при иммуногистохимическом исследовании срезов. Более того, иммуноцитохимический метод окажется «бессильным» при ряде редких вариантов периферических T-клеточных лимфом, например, при перифолликулярном типе роста периферической T-клеточной лимфомы.

А.М. Ковригина,

ст. науч. сотр. отдела патологической анатомии
опухолей человека РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА

В.И. Васильев¹, Н.А. Пробатова², Н.Н. Тупицын², Е.Ю. Варламова³, О.А. Логвиненко¹,
А.М. Ковригина², Е.Н. Шолохова², М.В. Симонова¹, Т.Н. Сафонова⁴, В.Р. Городецкий²,
Н.В. Кокосадзе², А.М. Павловская², Т.Н. Кондратьева², И.В. Гайдук¹, З.Г. Кадагидзе²

¹НИИ ревматологии РАМН, Москва; ²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ³ГНЦ РАМН, Москва; ⁴Институт глазных болезней РАМН, Москва

При длительном наблюдении 412 больных болезнью Шегрена — БШ (медиана 10 лет) у 46 (11,2%) женщин развились неходжкинские лимфомы (НХЛ). Средний возраст больных в период диагностики лимфом составил 55,3 года (от 24 до 82 лет). Медиана длительности течения БШ до развития лимфомы составила 17 лет. У 43 (93,3%) больных лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) идентифицированы как В-клеточные и у 3 (6,7%) — как Т-клеточные. Встречались все типы НХЛ, за исключением лимфом из клеток-предшественников, с преобладанием диффузных В-ККЛ (39%) и лимфом MALT-типа (21,7%). Выявлялись преимущественно нодальные НХЛ с экстранодальным поражением (52,2%), изолированные нодальные (21,8%) и экстранодальные (26%) встречались реже. Наиболее часто вовлекались при ЛПЗ лимфатические узлы (74%), слюнные железы (45,5%), легкие (26%), костный мозг (19,5%), печень (17,5%), селезенка (13%), слезные железы (6,5%) с редким поражением кольца Пирогова — Вальдейера, слизистой полости рта, яичника и головного мозга. Ig-секретирующий вариант лимфом наблюдался в 53,7% случаев. ЛПЗ развивались преимущественно у больных с системными проявлениями и поздней стадией БШ. Предикторами развития НХЛ при БШ являлись значительное увеличение околушных слюнных желез, смешанная моноклональная криоглобулинемия, генерализованная лимфаденопатия, наличие более 5 фокусов лимфоидной инфильтрации в биоптатах малых слюнных желез и тромбоцитопения ($p=0,024$, $p<0,001$). Длительный прием малых доз алкилирующих цитостатиков (лейкеран, циклофосфан) снижает вероятность развития ЛПЗ при БШ ($p<0,001$). 5-летняя выживаемость пациентов с ЛПЗ от момента постановки диагноза НХЛ составила 54% преимущественно за счет высокой смертности в группе больных с В-ККЛ.

Выживаемость пациентов БШ, имеющих и не имеющих ЛПЗ, после 20-летнего наблюдения статистически значимо различалась — 32 и 76% соответственно ($p<0,001$). Вероятность развития НХЛ после 40 лет течения БШ составляет 40%, что позволяет рассматривать это заболевание одновременно как аутоиммунное и лимфопролиферативное.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, синдром Шегрена, лимфомы, лимфопролиферативные заболевания.

LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES IN PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME

V. I. Vasiljev¹, N. A. Probatova², N. N. Tupitsyn², E. Y. Varlamova³, O. A. Logvinenko¹, A. M. Kovrigina², E. M. Sholohova², M. V. Simonova¹,
T. N. Safonova⁴, V. R. Gorodetsky², N. V. Kokosadze², A. M. Pavlovskaya², T. N. Kondratjeva², I. V. Gayduk¹, Z. G. Kadagidze².

¹Institute of Rheumatology of RAMS, ²N.N. Blokhin's Cancer Research Center, ³Hematology Center of RAMS, ⁴Institute of Eye Diseases of RAMS, Moscow

During long term follow up (median 10 years) of 412 patients with primary Sjogren's syndrome (pSS) 46; (11,2%) women developed non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Median pSS duration before development of NHL was 17 years. 43 (93,3%) patients had B-cell and 3 (6,7%) - T-cell NHL. All types of NHL were present except precursor cell lymphomas. Diffuse large B-cell lymphoma (LBCL) (39%) and MALT lymphomas (21%) prevailed. Nodal NHL with extranodal involvement (52,2%) were the most frequent. Nodal (21,8%) and extranodal (26%) lymphomas were less frequent. The most frequent target organs in lymphoproliferative disease (LPD) were lymph nodes (74%), salivary glands (45,5%), lungs (26%), bone marrow (19,5%), liver (17,5%), spleen (13%), lachrymal glands (6,5%). Waldeyer's throat ring (4%), oral cavity mucous membrane, ovary and brain (2%) were involved rarely. Immunoglobulin-secreting variant of lymphoma was revealed in 53,7% of cases. LPD developed predominantly in patients with systemic features and late stage of pSS. Significant increase of parotitis, mixed monoclonal cryoglobulinemia, generalized lymphadenopathy, presence of more than 5 focuses of lymphoid infiltration in small salivary glands biopsies and thrombocytopenia were predictors of NHL development in pSS ($p<0,001$). Prolonged treatment with small doses of alkylating cytostatic agents (leukeran, cyclophosphan) decreased risk of LPD development in pSS ($p<0,001$). 5-year survival of patients from the moment LPD was diagnosed was 54% mainly due to high mortality in the group of patients with LCL. Survival of pSS patients with and without LPD significantly differed ($p<0,001$): after 20-year follow up survival was 32% in group with LPD and 76% in group without LPD. Probability of NHL development after 40-year course of pSS was 40% what allows to consider this disease simultaneously autoimmune and lymphoproliferative.

Key words: primary Sjogren's syndrome, non-Hodgkin's lymphoma, lymphoproliferative diseases.

Болезнь Шегрена (БШ), или первичный синдром Шегрена в зарубежной литературе (H.S. Sjogren — шведский офтальмолог, 1899—1986), — системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита и сухого кератоконъюнктивита [1—4].

Синдром Шегрена (СШ), или вторичный синдром Шегрена в зарубежной литературе, — поражение слюнных и слезных желез, развивающееся у 5—25% больных с системными заболеваниями соединительной ткани, ча-

ще — ревматоидным артритом, у 50—75% больных с хроническими аутоиммунными поражениями печени и щитовидной железы (хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный тиреоидит Хашимото) и реже при других аутоиммунных заболеваниях [3, 5].

БШ включена в группу диффузных болезней соединительной ткани, хотя, учитывая первичные органы-мишени (экзокринные эпителиальные железы), стоит ближе к группе органоспецифических аутоиммунных заболеваний, таких как тиреоидит Хашимото. Распространенность БШ варьирует от 0,1 до 3,3% в об-

шей популяции и от 2,8 до 4,8% среди лиц старше 50 лет [6–8]. Заболевание встречается у женщин в 10–25 раз чаще, чем у мужчин. Дебютирует обычно в возрасте 20–50 лет и реже наблюдается у детей [3, 9]. Поликлональная активация В-клеток приводит к появлению большого количества аутоантител, направленных против различных органоспецифических и неорганоспецифических аутоантигенов [1–3, 5, 7, 10]. При этом заболевании нередко обнаруживаются различные варианты цитопений, диспротеинемические нарушения и моноклональные гаммапатии. Основными лабораторными нарушениями при БШ являются гипергаммаглобулинемия (70–80%) преимущественно за счет поликлональных IgA, IgG (50–60%), значительно реже — за счет поликлональных IgM и моноклональных Ig (15%), обнаружение ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарного фактора (АНФ) и антиядерных Ro/La антител (90–100%), криоглобулинемии (20–30%) с наличием моноклонального компонента у трети больных [2, 5, 9–11]. Рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура (рис. 1) с обнаружением моноклональных Ig, обладающих активностью РФ в криопреципитатах, является маркером прогностически неблагоприятной формы деструктивного васкулита при этом заболевании и нередко появляется за долгие годы до развития лимфом [11, 12]. БШ может протекать как органоспецифическое аутоиммунное нарушение (аутоиммунная экзокринопатия), но большинство больных имеют системные проявления с вовлечением суставов, мышц, сосудов, легких, почек, нервной системы и лимфоузлов [1, 2, 4, 5, 9].

Большинство исследователей рассматривают БШ как следствие иммунопатологических реакций на вирусные антигены. Потенциальными этиологическими кандидатами являются сиалотропные (цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса VI) и лимфотропные (ВИЧ, Т-лимфотропный вирус I типа) вирусы. Выделение вирусных частиц из пораженной ткани слюнных желез, наличие антивирусных антител, а также молекулярной мимикрии между вирусами и аутоантигенами предполагает возможное участие вирусов. Тем не менее прямых доказательств вирусной этиологии заболевания не существует [3, 10, 13, 14].

БШ является природной моделью развития лимфопротиферации. Первоначально лимфоидные инфильтраты в железистых тканях синтезируют поликлональные Ig, позднее в 15–20% случаев обнаруживается синтез олиго- и моноклональных Ig, в дальнейшем развиваются различные варианты неходжкинских лимфом (НХЛ). Сравнительно редко наблюдается одновременное развитие лимфомы и БШ [9, 15–19].

Первое наблюдение S. Rothman и соавт. (1951), что злокачественная лимфома может осложнять течение БШ, в дальнейшем было подтверждено многочисленными сообщениями [5, 11, 15, 16, 20–22]. Описаны различные гистологические типы НХЛ, развивающиеся у боль-

ных БШ, включая фолликулярные лимфомы, лимфомы зоны мантии и маргинальной зоны лимфоузлов, диффузные крупноклеточные лимфомы (ДККЛ) и, особенно часто, MALT-лимфомы (из связанной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани), а также плазмцитомы [9, 11, 14, 16–21, 23–25]. Ранее опубликованные результаты, полученные при наблюдении небольших групп больных БШ, указывают на возможность развития лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) у 4–10% пациентов [1, 2, 5]. Риск развития злокачественных лимфом при БШ в 44 раза выше, чем в общей популяции [22]. В 1999 г. 8 европейских ревматологических центров опубликовали результаты совместного исследования, которое включало 33 больных БШ, имеющих НХЛ [18]. Авторы пришли к заключению, что у 4,3% больных БШ



Рис. 1. Рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура при БШ

развиваются лимфомы, преимущественно маргинальной зоны (48,5%), которые чаще обнаруживаются в слюнных железах (54,6%).

Цель настоящего исследования — представить частоту и гистологические типы ЛПЗ, развившиеся у 46 больных БШ, дать развернутую клинико-лабораторную характеристику ЛПЗ, оценить влияние предшествующей терапии БШ на развитие лимфоидных неоплазий и показать выживаемость больных БШ с различными вариантами злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани.

Материалы и методы

В настоящее исследование включены 412 больных БШ (406 женщин, 6 мужчин), находившихся под наблюдением в Институте ревматологии РАМН в период 1975–2005 гг. Обязательным критерием включения было наблюдение не менее 5 лет после первого обследования и постановки диагноза БШ (406 больных, медиана наблюдения 10 лет с колебаниями от 5 до 30 лет). В исследование также были включены 6 больных БШ, умерших в указанный временной период до пяти лет от начала наблюдения. Пациенты неоднократно поступали в клинику Института ревматологии РАМН на протяжении всего периода заболевания и проходили общепринятое клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Началом наблюдения считалось первое обследование, в результате которого был установлен диагноз БШ, окончанием — последнее обследование в Институте ревматологии или летальный исход.



Рис. 2. Значительное увеличение ОУЖ при БШ

У 46 больных БШ диагностированы различные варианты ЛПЗ, из них у 16 диагноз БШ и ЛПЗ был поставлен одновременно при первом обследовании в Институте ревматологии. Больные имели длительное

Таблица 1. Частота различных вариантов злокачественных ЛПЗ у больных БШ ($n=46$)

Вариант	Абс.	%
ККЛ (В-ДККЛ-18, Т-ККЛ-1)	19	41,2
MALT-лимфома	10	21,7
Лимфома маргинальной зоны селезенки	1	2,2
Фолликулярная лимфома	5	11
Макроглобулинемия Вальденстрема	2	4,3
Лимфома из клеток мантийной зоны	2	4,3
Солитарная нодулярная плазмоцитома	2	4,3
В-ХЛЛ	1	2,2
Лимфоплазмочитарная лимфома	1	2,2
В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, малой слюнной железы	1	2,2
Т-клеточная лимфома малой слюнной железы	1	2,2
Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная (Леннерта)	1	2,2

течение БШ до развития и диагностики ЛПЗ. У 6 из 46 больных диагноз лимфомы впервые верифицирован на аутопсии.

Диагноз, варианты течения и стадии БШ устанавливали на основании разработанных в Институте ревматологии РАМН классификационных критериев [3, 6]. Диагноз БШ ставился на основании одновременного поражения глаз (сухой кератоконъюнктивит) и слюнных желез (паренхиматозный паротит с полостями в паренхиме более 1 мм), нередко в сочетании с сиалодохитом, сопровождающимся снижением стимулированной аскорбиновой кислотой саливации менее 2,5 мл за 5 мин и наличием лимфогистиоцитарной инфильтрации в среднем 100 и более клеток в поле зрения микроскопа при исследовании биоптатов четырех малых слюнных желез нижней губы у больных с иммунологическими нарушениями (обнаружение в крови высоких титров ревматоидных и антинуклеарных факторов и антиядерных Ro/La антител). Больные, у которых в процессе динамического наблюдения развились клинические и серологические признаки, характерные для других аутоиммунных заболеваний (больные с СШ), не включались в настоящее исследование. Стадии БШ ставились на основании сиалографической картины поражения слюнных желез и только при наличии буллезно-нитчатого кератита, поздняя стадия заболевания диагностировалась на основании офтальмологического необратимого проявления заболевания. Под увеличением околоушных слюнных желез (ОУЖ) II степени подразумевалось значительное увеличение ОУЖ («мордочка хомяка»; рис. 2), под увеличением ОУЖ I степени — незначительное их увеличение, определяемое только пальпаторно.

При подозрении на развитие ЛПЗ больным проводили гистологическое исследование биоптатов лимфатических узлов ($n=32$), ОУЖ ($n=16$), малых слюнных желез губы ($n=46$), легких ($n=2$), селезенки ($n=1$), секционного материала (головной мозг, $n=1$; лимфатические узлы, $n=6$; легкие, $n=5$; печень, $n=3$), трепанобиоптатов костного мозга, а также подсчет миелограмм. Из 46 больных с ЛПЗ 38 больным проведено иммуноморфологическое исследование биопсированного материала (диагноз лимфом, установленных до 1990 г., базировался только на гистологических данных). Биоптаты и блоки малых слюнных желез и ОУЖ, лимфоузлов оценивали гистологически. Иммунофенотип опухолевых лимфоцитов определяли иммунофлюоресцентным методом со стандартными панелями моноклональных антител, а парафиновые срезы изучались иммунопероксидазным методом [17]. В некоторых случаях 2 метода были использованы для более точного определения иммунофенотипа опухолевых клеток. Трепанобиоптаты костного мозга оценивали у всех больных с ЛПЗ. В отдельных случаях проводили иммуноморфологическое исследование препаратов костного мозга, изучали иммунофенотип опухолевых клеток в периферической крови.

Для выявления и типирования моноклональных Ig или их фрагментов использовали электрофорез сыворотки крови и концентрированной мочи в геле агарозы с последующей денситометрией электрофореграмм, иммунофиксацию и иммуноэлектрофорез с моноспецифическими антисыворотками.

Совокупность клинических, морфологических, иммунофенотипических характеристик опухолей лимфоидной ткани оценивали на основании классификации ВОЗ (2001). Стадии ЛПЗ установлены в соответствии с классификацией, принятой в Ann-Arbor [26].

Статистический анализ. Сравнение качественных переменных было выполнено с помощью двустороннего точного критерия Фишера, критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Анализ выживаемости и вероятности развития ЛПЗ выполняли методом Каплана – Майера. Лог-ранговый критерий использован для сравнения вероятности выживания в подгруппах пациентов. Вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ данных выполнен с использованием программы STATISTICA 6.0.

Результаты

У 46 (11,2%) из 412 больных БШ, наблюдавшихся в Институте ревматологии РАМН (медиана наблюдения 10 лет), диагностированы ЛПЗ. Все ЛПЗ развились у женщин в возрасте от 24 до 82 лет. Средний возраст в период диагностики ЛПЗ составил 55,3 года. Медиана длительности течения БШ до развития ЛПЗ – 17 лет (от 1 до 38 лет). Только у одной больной 67 лет с лимфомой из клеток зоны мантии наблюдалось одновременное развитие БШ и лимфомы.

У 43 (93,3%) больных ЛПЗ идентифицированы как В-клеточные и у 3 (6,7%) – как Т-клеточные: анапластическая крупноклеточная лимфома с 0-клеточным фенотипом – 1, неспецифицированная лимфома лимфоузлов и слюнных желез (Леннерта) – 1, периферическая Т-клеточная лимфома малой слюнной железы – 1. Лимфомы на основании иммуноморфологической характеристики были разделены на 3 группы: 1-я группа ($n=19$) – крупноклеточные лимфомы (ККЛ), 2-я ($n=11$) – лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), 3-я ($n=16$) – все другие типы ЛПЗ. В табл. 1 представлена частота различных вариантов ЛПЗ, диагностированных у больных БШ. Диффузные В-ККЛ верифицированы у 18 больных (в 6 случаях на аутопсии). Клиническая и иммунохимическая характеристика ЛПЗ по группам представлена в табл. 2. В 1-й группе преобладали нодальные лимфомы с экстранодальным поражением – 11 (58%), реже встречались только нодальные – 6 (31,5%) и в двух случаях (10,5%) диагностированы экстранодальные лимфомы (легких – 1, ОУЖ – 1). Анапластические ККЛ наблюдались у двух больных:

Таблица 2. Клиническая и иммунохимическая характеристика ЛПЗ у больных БШ

Признак	1-я группа (ККЛ; $n=19$)	2-я группа (ЛМЗ; $n=11$)	3-я группа (другие типы ЛПЗ; $n=16$)
Нодальное + экстранодальное поражение	11	4	9
Нодальное поражение	6	—	4
Экстранодальное поражение	2	7	3
Лимфатические узлы	17	4	13
Слюнные железы	5	8	8
Легкие	10	1	1
Костный мозг	4	1	4
Печень	4	—	4
Селезенка	1	1	4
Слезные железы	—	3	—
Кольцо Пирогова – Вальдейера	1	—	1
Головной мозг	1	—	1
Слизистая полости рта	1	—	—
Яичники	—	—	1
В-клеточные симптомы	16	1	7
Моноклональная секреция Ig в сыворотке крови и/или в моче	10	4	8
Поликлональная секреция Ig в сыворотке крови и/или в моче	5	7	7
Стадии по Ann-Arbor:			
I–II	2	7	6
III	1	—	1
IV	16	4	9

нодальный вариант у больной с фенотипом В-клеточной лимфомы и нодальный с экстранодальным поражением у больной с 0-клеточным фенотипом лимфомы. 2-я группа больных с ЛМЗ представлена 10 MALT-лимфомами и одним случаем лимфомы маргинальной зоны селезенки. Экстранодальное поражение диагностировано у 7 (63,5%) больных и нодальное с экстранодальным вовлечением – у 4 (36,5%). В 3-ю группу включены различные варианты ЛПЗ: хронический лимфолейкоз – 1, макроглобулинемия Вальденстрема – 2, лимфома из клеток зоны мантии – 2, фолликулярная лимфома – 5, экстрамедуллярная солитарная нодальная плазмцитомы – 2, лимфоплазмцитарная лимфома – 1, недифференцированная В-мелкоклеточная лимфома – 1, неспецифицированная лимфома (Леннерта) – 1, Т-клеточная лимфома малой слюнной железы – 1. Нодальные и экстранодальные поражения наблюдались у 9 (57%) больных, поражение только лимфоузлов – у 4 (24,5%), а в 3 (18,5%) случаях диагностированы В- и Т-лимфомы малых слюнных желез и макроглобулинемия Вальденстрема с поражением только костного мозга.

Таблица 3. Характеристика больных БШ, имеющих ЛПЗ (n=46)

Признак	Число больных абс.	%
Вариант течения заболевания подострый/хронический	37/9	80,4/19,6
Сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит	10/36	21,7/78,3
Массивное увеличение ОУЖ	32	69,6
Рецидивирующий паротит	12	26,1
Ксеростомия III степени (< 0,5 мл/10 мин)	40	87
Фокусы лимфоидной инфильтрации в биоптатах малых слюнных желез (> 4+ в поле зрения микроскопа)	19 (n=25)	76
Поражение суставов	22	47,8
Синдром Рейно	10	21,7
Пурпура криоглобулинемическая/ гипергаммаглобулинемическая	13/4	28,6/8,7
Васкулит слизистой рта	5	10,9
Васкулитные язвы голеней	5	10,9
Васкулит (подтвержденный в биоптатах кожи)	19	41,3
Генерализованная лимфаденопатия	32	69,6
Спленомегалия	17	37
Выпотной серозит	11	24
Интерстициальный пневмонит	42	91,3
Фокусы лимфоидной инфильтрации в легких	21	45,7
В-клеточные симптомы	25	52,5
Поражение почек (канальцев/клубочков)	21/2	45,7/4,3
Хроническая почечная недостаточность	5	10,9
Поражение периферической/центральной нервной системы	15/2	32,6/4,3
Аутоиммунный тиреоидит	11 (n=14)	78,6
Анемия (гемоглобин < 110 г/л)	20	43,5
Тромбоцитопения (< 100 тыс/мкл)	5	10,9
Лейкопения (< 4000/мкл)	19	41,3
СОЭ > 15 мм/ч	40	87
Гиперпротеинемия (> 85,0 г/л)/ гипопротеинемия (< 65,0 г/л)	10/11 (n=42)	23,8/26,2
Гипер/гипогамаглобулинемия (> 22%/< 13%)	20/11 (n=42)	47,6/26,2
Криоглобулины (> 2+)	22	47,8
Смешанная моноклональная криоглобулинемия	6 (n=41)	14,4
Моноклональные Ig в сыворотке и/или белок Бенс-Джонса в моче	14 (n=41)	33,6
Биклональная секреция Ig	2 (n=41)	4,9
Дефицит поликлональных Ig	17 (n=42)	40,5
АНФ	21 (n=42)	50
Ro/La антиядерные антитела	11 (n=13)	84,6
РФ (> 1/80)	34 (n=45)	75,6

В нашем исследовании преобладали одновременно выявляемые нодальные и экстранодальные поражения (46; 52,2%), изолированные нодальные и экстранодальные лимфомы наблюдались приблизительно с одинаковой частотой — 21,8 и 26% соответственно. Наиболее часто при ЛПЗ вовлекались лимфатические узлы (74%), слюнные железы (45,5%), легкие (26%), костный мозг (19,5%), печень (17,5%), селезенка (13%), слезные железы (6,5%), крайне редко диагностировалось поражение кольца Пирогова — Вальдейера (4%), слизистой полости рта, а также яичника и головного мозга (2%).

Моноклональная секреция Ig в сыворотке крови и/или моче обнаружена у 22 (53,7%) из 41 обследованного при диагностике различных вариантов В-клеточных ЛПЗ.

Одна из больных при первом обследовании имела симптоматику Т-клеточной лимфомы, подтвержденную биопсией шейного лимфоузла на фоне генерализованного криоглобулинемического васкулита. Отмечались значительное увеличение ОУЖ и поднижнечелюстных слюнных желез, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лихорадка с профузными потами, значительное снижение массы тела, криоглобулинемическая пурпура и поражение почек. Проводилась интенсивная терапия (двойная фильтрация плазмы в комбинации с пульс-терапией высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфана) и последующая 11-летняя терапия малыми дозами кортикостероидов и циклофосфана (400 мг ежемесячно). Через 11 лет у этой больной диагностирована анапластическая ККЛ с 0-клеточным фенотипом. До развития ЛПЗ малые дозы цитостатиков (циклофосфан 200–400 мг в месяц или лейкеран 2–4 мг/сут) длительно получали еще двое больных БШ. Однократные курсы интенсивной терапии (плазмаферез + пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном) проводились трем больным с язвенно-некротическим васкулитом на фоне криоглобулинемии, в дальнейшем эти больные принимали только малые дозы преднизолона (5 мг в день или через день). 6 больных БШ до разви-

Таблица 4. Сравнительный анализ клинических, морфологических и лабораторных признаков у больных БШ с отсутствием и наличием ЛПЗ ($n=392$)

Признаки, наблюдавшиеся у больных БШ до развития ЛПЗ	БШ без ЛПЗ ($n=362$), абс. %		БШ с ЛПЗ ($n=30$), абс. %		p (двусторонний точный критерий Фишера)
Массивное увеличение ОУЖ	132	36,6	22	73,3	<0,001
Рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура	35	9,7	10	33	<0,001
Генерализованная лимфаденопатия	51	14,1	11	36,7	0,003
Полинейропатия	55	15,2	10	33,3	0,019
Тромбоцитопения (<100 тыс/мкл)	6 ($n=357$)	1,7	3 ($n=29$)	10,3	0,024
Смешанная моноклональная криоглобулинемия	11 ($n=98$)	11	9 ($n=15$)	64,35	<0,001
Фокусы лимфоидной инфильтрации в биоптатах малых слюнных желез >5+	44 ($n=177$)	24,9	9 ($n=16$)	56,2	0,015
Длительное использование цитостатической терапии	144	39,8	3	10	<0,001

Примечание. Приведены только данные, по которым получены статистически значимые различия.

тия ЛПЗ принимали только малые дозы преднизолона. Остальные больные БШ до развития ЛПЗ получали заместительную терапию (различные варианты искусственных слез и орошения полости рта), т.е. имело место естественное течение БШ. Таким образом, до развития ЛПЗ 6 (13%) больных БШ получали цитостатическую терапию циклофосфаном, но лишь 3 (6,5%) больных принимали препарат длительно, 6 (13%) больных принимали только малые дозы преднизолона, у 34 (74%) больных имело место естественное течение БШ.

Основные клиничко-лабораторные проявления у больных БШ на момент диагностики ЛПЗ представлены в табл. 3. ЛПЗ развивались преимущественно у больных с подострым вариантом и поздней стадией БШ, имевших значительные функциональные нарушения слюнных/слезных желез. Массивное увеличение ОУЖ и значительная лимфоплазмочитарная инфильтрация (более 200 клеток в поле зрения микроскопа) в биоптатах малых слюнных желез наблюдались у 2/3 больных. Большинство больных имели различной тяжести системные проявления заболевания. Высокая частота сосудистых поражений (синдром Рейно, гипергаммаглобулинемическая, криоглобулинемическая пурпура, язвенно-некротические высыпания), генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия, фокусы лимфоидной инфильтрации в легких и симптомы интоксикации (лихорадка выше 38°C , профузные ночные поты, снижение массы тела) отмечены у больных БШ с ЛПЗ. Анемия, лейкопения, гипопропротеинемия с гипогаммаглобулинемией, снижение уровней криоглобулинов, титров РФ и развитие дефицита отдельных поликлональных Ig наблюдались у больных БШ в период развития ЛПЗ. Следует отметить, что эти лабораторные нарушения были присущи больным 1-й группы (ККЛ), значительно реже — больным 3-й группы (все другие типы ЛПЗ) и практически не наблюдались во 2-й группе (ЛМЗ).

В табл. 4 представлены клинические, лабораторные и морфологические признаки, имевшие статистические различия, у 392 больных БШ с и без ЛПЗ при первом обследовании в Институте ревматологии (на

момент начала наблюдения). Как видно из таблицы, у больных БШ с ЛПЗ по сравнению с больными без ЛПЗ в анамнезе массивное увеличение ОУЖ встречалось чаще на 36,7%, васкулит, клинически проявляющийся рецидивирующей криоглобулинемической пурпурой, — на 23,6%, полинейропатия — на 18,1%, генерализованная лимфаденопатия — на 22,6%. По другим анализируемым параметрам (минимальное увеличение ОУЖ, регионарная лимфаденопатия, спленомегалия, гипергаммаглобулинемическая пурпура, язвы голей/слизистой полости рта, неспецифические кожные высыпания, поражение суставов, желудочно-кишечного тракта, серозных оболочек, легких, почек) статистически значимых различий между группами не наблюдалось. У двух больных рецидивирующая гипергаммаглобулинемическая пурпура за долгие годы предшествовала развитию макроглобулинемии Вальденстрема. Получено убедительное подтверждение различий в частоте тромбоцитопении, смешанной моноклональной криоглобулинемии в группах больных с ЛПЗ и без ЛПЗ. Величина этих различий составила 8,6 и 48,8%. Различия в частоте других лабораторных параметров (анемия, лейкопения, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, поликлональная криоглобулинемия, АНФ, РФ, Ro/La антиядерные антитела) были статистически незначимыми. Следует отметить, что больные с ЛПЗ на 31,3% чаще имели более 5+ фокусов лимфоидной инфильтрации (1 фокус равен 50 клеткам в поле зрения микроскопа при оценке в среднем четырех желез) в биоптатах малых слюнных желез в дебюте БШ до развития лимфом.

Длительный прием малых доз алкилирующих цитостатиков не способствовал развитию в будущем ЛПЗ, а возможно, предотвращал или задерживал их развитие на многие годы. Мы проанализировали 3 группы больных в зависимости от терапии БШ. Больные 1-й группы ($n=147$) в течение 5–11 лет получали цитостатическую терапию: 113 больных — малые дозы лейкерана (2–4 мг/сут) или циклофосфана (400–800 мг/мес) и 34 больных — пульс-терапию циклофосфаном (кумулятивная доза достигала 3 г в месяц) на фоне приема ма-

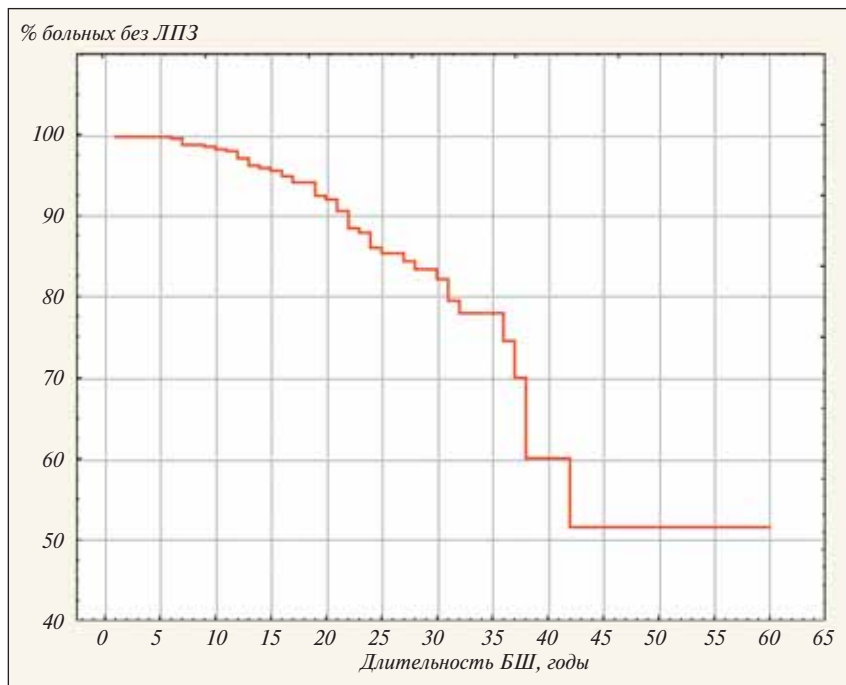


Рис. 3. Кривая Каплана — Майера, показывающая вероятность развития ЛПЗ у больных БШ

лых доз лейкерана или циклофосфана. В 1-й группе ЛПЗ были диагностированы у 3 (2%) больных: у двух получавших лейкеран и у одного леченного циклофосфаном. Больные 2-й группы ($n=151$) получали только малые дозы кортикостероидов (преднизолон 5 мг/сут); в этой группе отмечено 9 (6%) случаев ЛПЗ. 3-ю группу составили 114 больных с естественным течением БШ; в ней ЛПЗ диагностированы у 34 (29,8%) больных. Сравнимые группы больных были сопоставимы по возрасту, длительности БШ, клинико-лабораторным параметрам. В 3-й группе ЛПЗ развивались на 27,2%

чаще, чем в 1-й группе, и на 23,3% ($\chi^2=24,77$; $p<0,001$) чаще, чем во 2-й. Между 1-й и 2-й группами статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2=2,03$; $p=0,154$). Полученные результаты позволяют утверждать, что длительный прием малых доз алкилирующих цитостатиков (лейкеран, циклофосфан) не способствует увеличению частоты, а возможно, уменьшает вероятность развития ЛПЗ при БШ.

Анализ вероятности развития ЛПЗ ($n=46$) с помощью метода Каплана — Майера показывает, что после 10–20–30–40 лет течения БШ ЛПЗ могут развиваться у 1,8–8–18–40% больных соответственно (рис. 3).

В 1-й группе (ККЛ) из 19 больных 16 умерли в течение 6 мес после постановки диагноза лимфомы (8 больных во время проведения полихимиотерапии — ПХТ), 8 больных до начала ПХТ в различных онкогематологических учреждениях). У двоих больных с В-ДККЛ (1 год, 9 лет) и у одной с анапластической ККЛ с фенотипом В-клеток (6 лет) наблюдается полная ремиссия лимфомы. Из 2-й группы (ЛМЗ) живы все больные и продолжают наблюдаться в настоящее время: двое больных получили различные варианты терапии в РОНЦ РАМН, 9 больных получают монохимиотерапию и наблюдаются в Институте ревматологии РАМН. В 3-й группе в течение 5-летнего наблюдения умерли 3 (В-хронический лимфолейкоз — 1, неспецифицированная Т-клеточная лимфома — 1, фолликулярная лимфома — 1). Остальные 13 больных живы. Трое больных имеют полную ремиссию (Т-клеточная лимфома малой слюнной железы — 11 лет ремиссии, макроглобулинемия Вальденстрема — 13 лет, лимфома плазмочитарная лимфома — 15 лет), трое получают монохимиотерапию в Институте ревматологии РАМН (макроглобулинемия Вальденстрема — 1, плазмочитома — 1, В-клеточная недифференцированная лимфома слюнных желез — 1). В РОНЦ РАМН наблюдаются и получают ПХТ 5 больных (лимфома зоны мантии — 1, фолликулярная лимфома — 4), двое больных наблюдаются в гематологических отделениях городских больниц (солитарная плазмочитома — 5 лет частичной ремиссии после ПХТ, лимфома зоны мантии — 2 года полной ремиссии после ПХТ).

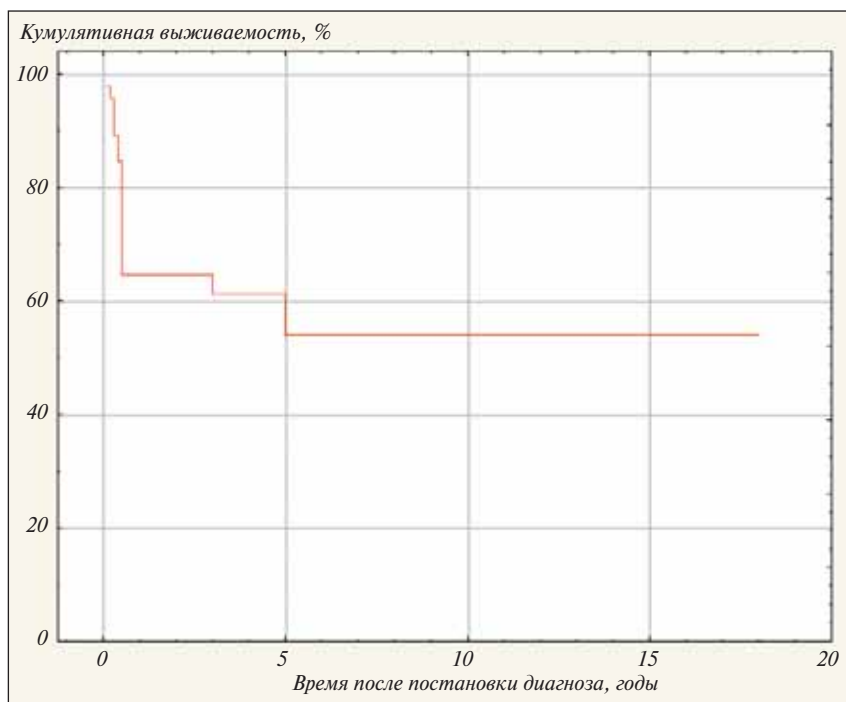


Рис. 4. Выживаемость пациентов с ЛПЗ после постановки диагноза

5-летняя выживаемость пациентов с ЛПЗ ($n=46$) от момента постановки диагноза лимфомы состав-

вила 54%. Кривая Каплана – Майера демонстрирует выживаемость пациентов с ЛПЗ после постановки диагноза (рис. 4). Выживаемость в трех группах лимфом: во 2-й группе (ЛМЗ) живы все (медиана наблюдения 5 лет), имеется существенное различие между выживаемостью в 1-й и 3-й группах ($p < 0,001$). Выживаемость больных БШ, имеющих (n=46) и не имеющих ЛПЗ (n=366), статистически значимо различается ($p < 0,001$; имеется существенное различие выживаемости в зависимости от длительности БШ, $p < 0,001$). На рис. 5 представлены кривые Каплана – Майера, показывающие вероятность выживания больных БШ после начала наблюдения.

Обсуждение

Аутоиммунные и злокачественные ЛПЗ тесно связаны друг с другом [12, 27–29]. Лимфомы развиваются нередко при длительном течении ревматоидного артрита, системной красной волчанки, при тиреоидите Хашимото и особенно часто при БШ [11, 12, 16–18, 22]. При НХЛ нередко наблюдаются различные аутоиммунные нарушения [19, 29, 30]. Настоящее исследование является первым в мировой практике, посвященным изучению различных вариантов ЛПЗ, развивающихся при длительном течении БШ, с использованием современных иммуноморфологических и иммунохимических методов исследования для верификации диагноза НХЛ. Из 46 больных БШ с ЛПЗ у 43 (93,3%) развились преимущественно В-клеточные варианты ЛПЗ и крайне редко наблюдалось развитие Т-клеточных НХЛ, что согласуется с данными большинства исследователей, изучавших развитие лимфом при СШ и БШ [2, 14, 18–20, 22, 24, 25]. В двух случаях мы наблюдали развитие Т-НХЛ в малых и больших слюнных железах. Отдельные случаи Т-клеточных НХЛ описывались в литературе при СШ, но данные о развитии болезни Ходжкина (1 случай) и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (4 случая) в группе 20 больных БШ и 5 больных СШ с ЛПЗ приводятся только в обзорной статье Y. Masaki и соавт. [31]. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома встретилась у одной больной в нашем исследовании, после 11 лет наблюдения развилась анапластическая ККЛ с 0-фенотипом. Большинство исследователей указывают на преобладание Т-клеточной инфильтрации в слюнных/слезных железах при БШ, при этом обращают внимание на редкое развитие Т-клеточных лимфом [13, 19, 23]. Анализ иммуноморфологии биоптатов малых слюнных желез в нашей группе больных показал преобладание В-клеточной инфильтрации и значительной плазматизации в период развития лимфом [9, 17, 32], что, по-видимому, связано с длительностью течения БШ до развития ЛПЗ (средняя длительность 17 лет).

Высокая частота развития ЛПЗ в нашем исследовании (11%) близка к данным K. Bloch и соавт. [5], J. Hernandez и соавт. [33], A. Kruize и соавт. [7], но значи-

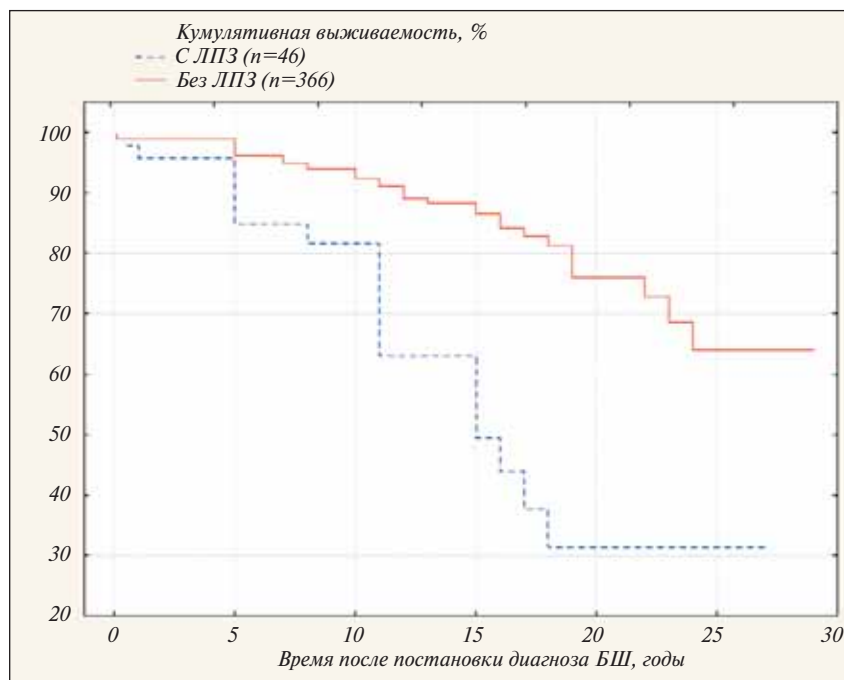


Рис. 5. Выживаемость больных БШ, имеющих и не имеющих ЛПЗ

тельно больше, чем в опубликованных сообщениях о группах больных БШ с коротким периодом наблюдения, анализируемых в обзорной статье J. Anaya и соавт. [19]. Только в статье R. Marx и соавт. [34] преобладали экстранодальные лимфомы ОУЖ (16,5%), но авторы проводили сравнительное исследование эффективности использования биопсии малых и больших слюнных желез в диагностике у 30 больных с предполагаемым диагнозом БШ. В нашем исследовании мы столкнулись со всеми видами НХЛ, развивающимися в процессе В-клеточной дифференцировки, за исключением лимфом из клеток-предшественников. Интересно отметить наличие в наших наблюдениях двух экстрамедуллярных солитарных нодальных лимфом, которые считаются редкостью в мировой практике. Только на 3 случая такого типа лимфопрлиферации при СШ ссылаются S. Sugai и соавт. [23], анализируя публикации в японских изданиях. Распространенность БШ/СШ (0,1–3,3% в общей популяции и 2,4–4,8% среди лиц старше 50 лет) позволяет предположить более частую диагностику этого варианта лимфом в будущем [6,8]. M. Voulgarelis и соавт. [18], анализируя материалы восьми европейских ревматологических центров, пришли к выводу, что лимфомы развиваются у 4,3% больных СШ. Преобладают НХЛ маргинальной зоны (48,5%) экстранодального типа (78,8%) с наиболее частой локализацией в слюнных железах. В Испании у 400 больных БШ диагностировано 7 (2%) лимфом [30] при наличии моноклональной секреции в сыворотке крови у 22% пациентов. Следует отметить, что используемые для диагностики СШ европейские критерии позволяют поставить диагноз БШ лицам без четких признаков аутоиммунного заболевания [6], а биопсия малых слюнных желез как «золотой стандарт» объективной верификации стоматологических проявлений заболевания может давать отрицательный результат у 50% больных [34]. Нашим больным помимо биопсии малых слюнных желез проводилось обязательное неод-

нократное сиалографическое обследование, что позволяло четко исключить саркоидоз с поражением слюнных/слезных желез, болезнь Микулича и другие варианты «сухого синдрома». Все больные в настоящем исследовании до развития лимфопролиферации имели различные аутоантитела (РФ — 98,9%, Ro/La-антиядерные антитела — 90,1%, АНФ на срезах печени крыс — 82,3%, АНФ с использованием в качестве субстрата эпителиальных клеток Нер-2 — 100%), тогда как аналогичные лабораторные признаки присутствовали только у 26–51% в анализируемых европейских группах больных [7, 10, 18, 35]. Критерии БШ, разработанные в Институте ревматологии РАМН, позволяют более четко дифференцировать БШ и группы больных с «сухим синдромом» неясной этиологии [6].

Как и в ранее опубликованных нами работах [8, 13, 17], мы столкнулись с высокой частотой развития при БШ высокоагрессивных ДККЛ, преимущественно нодальных с экстранодальными поражениями, которые явились непосредственной причиной смерти у 85% больных 1-й группы с ЛПЗ. Интересно отметить, что в 64% случаев это были Ig-секретирующие лимфомы, в отличие от группы ЛМЗ, где моноклональная секреция обнаруживалась только в 36% случаев. Промежуточное положение занимали другие виды ЛПЗ (3-я группа), при которых моноклональная секреция определялась в 53% случаев. Только в этой группе больных наблюдались высокие уровни моноклональной секреции, превышающие 30 г/л (2 — макроглобулинемия Вальденстрема — IgMk, 1 — экстрамедулярная солитарная нодальная лимфома — IgAk) с развитием синдрома гипервязкости. В остальных случаях обнаруживались следовая секреция моноклональных Ig в сыворотке крови и незначительное количество белка Бенс-Джонса в моче. Не исключено, что в нашем исследовании часть ДККЛ являлись трансформированными лимфомами из клеток маргинальной зоны, а не первичными (*de novo*) развившимися лимфомами. Большинство больных до развития ДККЛ длительное время имели значительное увеличение ОУЖ, однако биопсия и иммуноморфологическое исследование их ранее не проводились. В двух случаях гистологически можно было доказать развитие трансформированного варианта В-ДККЛ из MALT-лимфомы (MALT-лимфома ОУЖ + смешанная моноклональная криоглобулинемия, трансформировавшаяся в нодальную с экстранодальным поражением В-ДККЛ + IgMk и Bjk; MALT-лимфома легкого, трансформировавшаяся в В-ККЛ легкого). Больные с ДККЛ имели самый длительный период течения БШ, и большинство из них — рецидивирующую криоглобулинемическую пурпуру до развития лимфомы, что предполагает повышенную частоту обнаружения этого типа лимфом у больных с длительным течением криоглобулинемического васкулита [11, 12, 36]. Как и в ранее опубликованных работах [24, 37–39], за исключением первых исследований Н.М. Moutsopoulos и соавт. [40, 41], частота обнаружения моноклональной секреции в нашем исследовании не превышала 20%, но у 50% больных появление моноклональных Ig и легких цепей Ig в моче было связано с развитием лимфом. Наиболее часто выявлялись IgMk+Bjk — 8, только Bjk — 7, реже IgGk+Bjk — 2, IgAk+Bjk — 1, IgAk — 1, IgMl — 1;

биклональная секреция диагностирована в двух случаях. Исчезновение из сыворотки моноклональных Ig и появление белка Бенс-Джонса в моче наблюдались у шести больных при развитии В-ДККЛ. Только незначительное количество больных остались под нашим наблюдением с БШ и моноклональной секрецией неуточненного происхождения, в основном больные со смешанной моноклональной криоглобулинемией без четкой верификации лимфомы за период длительного наблюдения [21]. В нашем исследовании высокая частота лимфом при обнаружении моноклональной секреции в сыворотке крови и/или моче значительно отличается от единичных случаев Ig-секретирующих НХЛ, описанных в анализируемых работах [10, 20, 24, 37, 39]. Это можно объяснить несколькими причинами: редким использованием иммунохимического исследования сыворотки крови и/или мочи для обнаружения моноклональной секреции в других ревматологических клиниках, тщательным обследованием больных с целью исключения ЛПЗ при выявлении моноклональной секреции в сыворотке крови и/или моче в нашем исследовании, привлечением онкогематологов, морфологов, иммуноморфологов, иммунохимиков, работающих в ведущих онкогематологических учреждениях, использованием более жестких критериев диагностики БШ, большой длительностью наблюдения за больными БШ в нашей работе.

Ранняя диагностика лимфом, развивающихся в слюнных железах при БШ, невозможна без проведения биопсии ОУЖ [17, 25, 34]. Проводимое в настоящее время исследование по ранней диагностике НХЛ при БШ выявило развитие MALT-лимфом низкой степени злокачественности у 42,2% больных со значительным увеличением слюнных желез при использовании биопсии ОУЖ, тогда как в малой слюнной железе диагностировать MALT-лимфому удалось только в одном случае [17]. Предварительные результаты проводимого в настоящее время исследования позволяют предполагать, что при наличии моноклональной секреции в сыворотке крови и/или моче и значительного увеличения ОУЖ в 100% случаев может быть диагностирована MALT-лимфома слюнных желез. Длительность течения БШ до диагностики лимфом низкой степени злокачественности, особенно MALT-лимфом, значительно меньше, что подтверждено многочисленными исследованиями [14, 17, 18, 25, 31, 33]. При использовании статистического моделирования показано, что вероятность развития НХЛ возрастает с 2,9% после 5 лет до 4,8% после 10 лет течения БШ [35]. Вышеизложенное подтверждает гипотезу многоступенчатого развития от аутоиммунной В-клеточной гиперактивности к злокачественной В-клеточной пролиферации при БШ [19, 20, 29]. Существенными характеристиками этого процесса являются значительное увеличение числа плазматических клеток, инфильтрирующих слюнные железы, экспрессия сывороточных моноклональных Ig, моноклональной клеточной популяции в слюнных железах и тканевых образцах до развития клинически очевидной и морфологически доказанной лимфомы [12, 19, 20, 31–33]. Факторы, связанные с появлением моноклональной секреции или злокачественной трансформации при БШ, остаются неясными. Нарушения в механизмах апоптоза, гиперстимуляция В-1 клеток или

инфекционные факторы могут стимулировать развитие злокачественной лимфопрлиферации при БШ.

Большинство (60%) больных в нашем исследовании имели IV стадию распространенности опухолевого поражения, что оказывало влияние на тактику терапии и прогноз заболевания в 1-й и 3-й группах, но не влияло на течение и исход заболевания во 2-й группе больных. Вероятно, используемая Ann-Arbor классификация стадийности поражения при НХЛ [26] мало приемлема для характеристики лимфом MALT-типа [14, 17, 18, 25].

Как и в ранее проведенных исследованиях [14, 18, 24], мы не наблюдали четкой связи развития лимфом с инфекцией HCV, HBV и ВИЧ. Несмотря на наличие большого количества больных со смешанной моноклональной криоглобулинемией в нашем исследовании, только у одной больной с лимфоузлоплазматической лимфомой определялись антитела к HCV без признаков репликации вируса при ПЦР-диагностике.

Основными факторами, предрасполагающими к развитию ЛПЗ, в нашем исследовании явились длительно существующее значительное увеличение ОУЖ, более пяти фокусов инфильтрации в биоптатах малых слюнных желез, рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура, генерализованная лимфаденопатия, полинейропатия, смешанная моноклональная криоглобулинемия. Аналогичные факторы рассматривались в ранее опубликованных исследованиях [5, 11, 12, 18, 19, 22, 26], за исключением морфологического признака. Нами впервые на большом клиническом материале установлено, что использование малых доз алкилирующих цитостатиков (циклофосфан или лейкеран) в лечении БШ не увеличивает риск развития ЛПЗ, а, возможно, сдерживает или останавливает их развитие. В группе больных, длительно получавших цитостатическую терапию, НХЛ диагностированы у 3 больных после 4, 10 и 11 лет приема малых доз препаратов (Т-клеточная лимфома малой слюнной железы — 1, фолликулярная лимфома — 1, анапластическая ККЛ с 0-клеточным фенотипом — 1). Эти больные имели факторы, предрасполагающие к развитию НХЛ: длительно существующее

значительное увеличение ОУЖ (3), деструктивный васкулит, клинически проявляющийся рецидивирующей криоглобулинемической пурпурой (3), полинейропатию (2), генерализованную лимфаденопатию (3), смешанную моноклональную криоглобулинемию (3) и снижение уровня С4 компонента комплемента (3). У одной из этих трех больных после интенсивной терапии циклофосфаном (3 г в месяц) в связи с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой в течение последующих 11 лет продолжалась терапия циклофосфаном в малых дозах (400 мг в месяц). В онкогематологической практике считается, что наличие ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы в среднем через 5 лет приводит к развитию ККЛ [42], поэтому у нашей больной развитие ККЛ через 11 лет вряд ли можно рассматривать как появление высокоагрессивной лимфомы на фоне длительного приема циклофосфана. В двух других случаях можно обсуждать влияние цитостатической терапии на развитие лимфом. Однако проведенный нами тщательный анализ не позволяет подтвердить такую закономерность. Лимфомы в группе 265 больных, не получавших цитостатическую терапию, выявлялись значительно чаще, чем в группе 147 больных, леченных цитостатиками, — 16,2 и 2% соответственно ($p < 0,001$; величина различия составляет 14,2%). Как и в ранее опубликованных наблюдениях больных БШ с НХЛ [1, 2, 5, 7, 10, 14, 16, 17, 19, 21, 23—25, 33], не подтверждается точка зрения G. Linardaki и H.M. Moutsopoulos [43] о риске развития лимфом при приеме алкилирующих препаратов. Авторы концепции базировались на единичных сообщениях в литературе об использовании этих препаратов в лечении тяжелых форм БШ. В зарубежной и отечественной литературе отсутствуют данные о длительном применении алкилирующих препаратов при БШ, за исключением наших единичных сообщений [44, 45].

Развитие ККЛ при БШ значительно уменьшает выживаемость больных, что должно стимулировать исследователей к ранней диагностике НХЛ и поиску новых лекарственных препаратов, направленных на снижение длительно существующей антигенной стимуляции при БШ.

Л и т е р а т у р а

1. Васильев В.И. Клинико-иммунологические нарушения при болезни Шегрена. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1980.
2. Fox R.I., Howell F.V., Bone R.C. et al. Primary Sjogren syndrome: Clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984;14:77—105.
3. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Болезнь Шегрена. В кн.: Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчук. М., Медицина; 1997. с. 196—210.
4. Ramos-Casals M., Tzioufas A.G., Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):347—54.
5. Bloch K.J., Buchanan W.W. et al. Sjogren's syndrome: A clinical, pathological and serological study of sixty two cases. *Medicine (Baltimore)* 1965;44:187—232.
6. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафо-

- нова Т.Н. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчук. М., Медицина; 2001. с. 112—32.
7. Kruijs A.A., Hene R.J., van der Heide A. et al. Long-term follow-up of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:297—303.
8. Dafni U.G., Tzioufas A.G., Staikos P. et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997;56:521—5.
9. Васильев В.И. Болезнь Шегрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2007.
10. Ramos-Casals M., Font J., Garsia-Carrasco M. et al. Primary Sjogren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:270—80.

11. Васильев В.И., Протонова Н.А., Варламова О.Ю. и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена. *Тер арх* 2004;(8):61—8.
12. Zintzaras E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H.M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases. *Arch Intern Med* 2005;165:2337—44.
13. Tapinos N.I., Polihronis M., Tzioufas A.G. Immunopathology of Sjogren's syndrome. *Ann Med Intern* 1998;149:17—24.
14. Royer B., Cazals-Hatem D., Sibilia J. et al. Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood* 1997;90:766—75.
15. Васильев В.И., Симонова М.В., Финогорова И.Ф. и др. Лимфопрлиферативные заболевания и синдром Шегрена.

- Тер арх 1978;(9):108–14.
16. Городецкий В.Р., Васильев В.И., Пробатова Н.А. и др. Лимфомы у больных с синдромом Шегрена. Рос мед журн 2003;(1):10–3.
 17. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. MALT-лимфомы при болезни Шегрена. Тер арх 2006;(1):45–9.
 18. Voulgarelis M., Dafni U.G., Isenberg D.A. et al. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765–72.
 19. Anaya J.M., McGuff H.S., Banks P.M. et al. Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:337–46.
 20. Talal N., Sokoloff L., Barth W.F. Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma, «pseudolymphoma», macroglobulinemia). *Am J Med* 1967;43:50–65.
 21. Pavlidis N.A., Drosos A.A., Papadimitriou C. et al. Lymphoma in Sjogren's syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:279–83.
 22. Kassan S.S., Thomas T.L., Moutsopoulos H.M. et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888–92.
 23. Sugai S., Saito I., Masaki Y. et al. Bcl-2 expression and rearrangement of rheumatoid factor-related germ line gene V κ in lymphoproliferative disorders in patients with Sjogren's syndrome. In: M. Homma, S. Sugai, T. Tojo et al. (eds). *Sjogren's syndrome. State of the Art*. Amsterdam, Kugler; 1994. p. 213–8.
 24. Pariente D., Anaya J., Combe B. et al. Non-Hodgkin's lymphoma associated with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Med* 1992;1:337–42.
 25. Stewart A., Blenkinsopp P.T., Henry K. Bilateral parotid MALT lymphoma and Sjogren's syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994;32:318–22.
 26. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report on the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860–1.
 27. Viard J.P., Bach J.F. Clonality in autoimmune diseases. *Sem Hematol* 1991;28:57–65.
 28. Santana V., Rose N.R. Neoplastic lymphoproliferation in autoimmune disease: an updated review. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;3:205–13.
 29. Voulgarelis M., Moutsopoulos H. Lymphoproliferation in autoimmunity and Sjogren's syndrome. *Curr Rheum Rep* 2003;5:317–23.
 30. Morel P., Quiquandon I., Janin A. High incidence of lymphoid infiltration on labial salivary gland biopsy in non-Hodgkin's lymphomas: clinical implications. *Br J Haematol* 1993;85:93–8.
 31. Masaki Y., Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004;3:175–82.
 32. Родионова Е.Б., Васильев В.И., Тупицын Н.Н. и др. Иммунофенотипирование биоптатов слюнных желез при болезни Шегрена. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии». М.; 2004. с. 239–41.
 33. Hernandez J.A., Olive A., Ribera J.M. et al. Probability of the development of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996;25:396–7.
 34. Marx R.E., Hartman K.S., Rethman K.V. A prospective study comparing incisional labial to incisional parotid biopsies in the detection and confirmation of sarcoidosis, Sjogren's disease, sialosis and lymphoma. *J Rheumatol* 1988;15:4621–9.
 35. Ioannidis J.P.A., Vassiliou V.A., Moutsopoulos H.M. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741–7.
 36. Васильев В.И., Ходарев Н.В., Мач Э.С. и др. Криоглобулинемия при болезни Шегрена. Тер арх 1990;(5):66–70.
 37. Brito-Zeron P., Ramos-Casals M., Nardi N. et al. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in 237 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:90–7.
 38. Sibilia J., Cohen-Solal J., Limbach F. et al. Prevalence of monoclonal gammopathy and myeloma in a cohort of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42 (Suppl):S140.
 39. Walters M.T., Stevenson F.K., Herbert A. et al. Urinary monoclonal free light chains in primary Sjogren's syndrome: an aid to the diagnosis of malignant lymphoma. *Ann Rheum Dis* 1986;45:210–9.
 40. Moutsopoulos H.M., Steinberg A.D., Fauci A.S. et al. High incidence of free monoclonal lambda light chains in the sera of patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1983;130:2663–5.
 41. Moutsopoulos H.M., Costello R., Drosos A.A. et al. Demonstration and identification of monoclonal proteins in the urine of patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:109–12.
 42. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М., Медицина; 2001. с. 336–75.
 43. Linardaki G., Moutsopoulos H.M. The uncertain role immunosuppressive agent in Sjogren's syndrome. *Cleve Clin J Med* 1997;64:523–6.
 44. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н., Мач Э.С. Сравнительная оценка лечения болезни Шегрена противоревматическими препаратами. Тер арх 1988;(4):67–72.
 45. Васильев В.И., Соловьев С.К., Симонова М.В. и др. Пульс-терапия в комплексном лечении тяжелых форм синдрома и болезни Шегрена. Тер арх 1986;(7):117–22.

СОМАТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ВИЧ-МЕДИЦИНЫ: СПИД-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЛИМФОМЫ

А.В. Пивник¹, Ю.Г. Пархоменко², Ю.А. Криволапов³, О.А. Тишкевич², В.Г. Коровушкин²,
А.М. Ковригина⁴, М.Б. Груздев², Л.Д. Гриншпун⁵, И.А. Бердышева⁵, Н.В. Серегин⁵,
А.О. Туаева⁵, Е.Б. Ликунов⁶, Д.В. Бойко⁷

¹Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва; ²Клиническая инфекционная больница №2, Москва; ³ЛОПБ, Санкт-Петербург; ⁴РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ⁵Городская клиническая больница №60, Москва; ⁶ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва; ⁷Медицинская академия, Челябинск

Мы наблюдали 66 больных СПИД-ассоциированными лимфомами: 48 больных агрессивными лимфомами (мужчин 35, женщин 13, соотношение М:Ж 2,6:1; средний возраст 32,5±1,2 года) и 18 больных лимфомой Ходжкина (мужчин 14, женщин 4, соотношение М:Ж 4,5:1; средний возраст 34,1±2,3 года). Основной путь заражения 85% больных – внутривенное введение психотропных средств, 15% – половой. Коинфекция ВИЧ и гепатитов: 60% пациентов с гепатитом С, 25% – с гепатитами В и С. Время от инфицирования ВИЧ до развития лимфом составило в среднем 5 лет (от 2 до 16 лет). Часть больных получали высокоактивную антиретровирусную терапию. Исходный уровень лимфоцитов CD4 225 клеток/мкл (50–500 клеток/мкл), вирусная нагрузка – 38 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–75 тыс. копий/мкл). Гистологические варианты лимфом: диффузная крупноклеточная лимфома – 60%, лимфома Беркитта – 16%, фолликулярная лимфома – 12%, MALT-лимфома – 6%, Т-клеточные лимфомы – 4%, первичная лимфома ЦНС – 2%.

СНОР и СНОР-подобные курсы получали 26 больных. 3-летняя общая выживаемость составила 52%, безрецидивная выживаемость – 32%. Блоковую терапию по протоколу NHL-BFM-90 и по модифицированной программе ЛБ-04-Москва в сочетании с мабтерой или без получали 12 больных. 3-летняя общая выживаемость – 48%, безрецидивная – 38%. После лечения средний уровень лимфоцитов CD4 составил 316 клеток/мкл (60–700 клеток/мкл), вирусная нагрузка – 3 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–25 тыс. копий/мкл).

75% больных лимфомой Ходжкина обратились с III–IV стадиями заболевания. Исходный уровень лимфоцитов CD4 – 363 клетки/мкл (50–730 клеток/мкл), вирусная нагрузка – 100 тыс. копий РНК в 1 мкл (14–150 тыс. копий/мкл). Гистологические варианты лимфомы Ходжкина: смешанно-клеточный – 14 больных, лимфоидное истощение – 3, нодулярный склероз – 1. Лечение проводилось 11 пациентам: АВВД±лучевая терапия – 8, ВЕАСОПП-усиленный с последующей лучевой терапией – 3. Полные ремиссии более трех лет достигнуты у двух больных, остальные пациенты продолжают лечение. После терапии средний уровень лимфоцитов CD4 составил 400 клеток/мкл (184–900 клеток/мкл), вирусная нагрузка – 100 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–435 тыс. копий/мкл).

Использование современных схем лечения больных СПИД-ассоциированными лимфомами приводит к полным ремиссиям, сопоставимым по результатам, полученным у не инфицированных ВИЧ пациентов.

Ключевые слова: СПИД-ассоциированные лимфомы в России, диагностика и лечение

SOMATIC PROBLEMS OF HIV-MEDICINE: AIDS-RELATED LYMPHOMAS

A.V. Pivnik¹, Y.G. Parhomenko², Y.A. Krivolapov³, O.A. Tishkevich², V.G. Korovushkin², A.M. Kovrigina⁴, M.B. Grusdev², L.D. Grinshpun⁵,
I.A. Berdisheva⁵, N.V. Seregin⁵, A.O. Tuayeva⁵, E.B. Likunov⁶, D.V. Boyko⁷

¹N.I. Pirogov's National Medico-Surgical Center, Clinic and Chair of hematology, Moscow; ²Infectious City Hospital № 2, Moscow; ³Leningrad Regional Pathology Bureau, St. Petersburg; ⁴N.N. Blokhin's Cancer Research Center, Moscow; ⁵Clinical City Hospital № 60, Moscow;

⁶Federal Research Center of pediatric hematology, oncology and immunology, Moscow; ⁷Medical Academy, Cheliabinsk

We followed 66 lymphoma -AIDS patients (pts): aggressive lymphomas were diagnosed in 48 pts (male – 35, female – 13, median age 32.5±1.2) and Hodgkin's lymphoma was established in 18 pts (male – 14, female – 4, median age 34.1±2.3). Median duration time from HIV exposure to the onset of lymphomas was 5 years (2–16 years). A part of pts was receiving HAART. 85 % of pts were drug users and association with HCV was shown in 60 % of them, with HCV and HBV- in 25 %. Sexual transmission was mentioned in 15 % of pts. «Immune status»: CD4 counts were from 50 to 500 (median 225) cells in mcL. Viral load was from 400 to 75000 (median 38000) copies in mcL. Histological diagnosis: diffuse large cell lymphomas – 60%, Burkitt lymphoma – 16%, follicular lymphoma – 12%, MALT-lymphomas-6%, T- cell lymphoma – 4%, primary CNS lymphoma – 2%.

СНОР and СНОР-like courses had received 26 pts. Results: 3-year overall survival – 52%, 3-year disease free survival – 32%. Block therapy A-B-C of BFM – NHL– 90 and LB-M-04 with and without Mabthera had received 12 pts. Results: 3-year overall survival – 48%, 3-year disease free survival – 38%. After treatment CD4 count was 60 – 700 (median 316) cells in mcL, viral load 400 to 25000 (median 3000) copies in mcL.

75% of Hodgkin's lymphoma patients had III–IV stages of disease. Initial immune status: CD4 counts from 50 to 730 (median 363) cells in mcL, viral load – from 14000 to 150 000 (median 100 000) copies in mcL. Histological variants: mixed cellularity – 14 pts, lymphoid depletion – 3 pts, nodular sclerosis – 1 pt. Chemotherapy had received 11 pts: АВВД with or without radiotherapy – 8 pts, ВЕАСОПП-escalated with or without radiotherapy – 3 pts. Complete 3-year remissions were achieved in 2 pts. Other pts are on therapy. After treatment CD4 counts were 184 – 900 (median 400) cells in mcL, viral load – 435000 (median 100 000) copies in mcL.

Modern treatment approaches in lymphoma -AIDS pts can lead to complete remission, as well as in general non-HIV positive population.

Key words: AIDS-lymphomas in Russia, diagnosis and treatment

История ВИЧ/СПИД

Зимой 1981 г. в госпиталь Нью-Йоркского университета поступили несколько мужчин с редким заболеванием – ангиосаркомой, описанной в 1872 г. Морисом Капоши. Все заболевшие оказались гомосексуалистами. Саркома Капоши протекала злокачественно, большая часть больных умерли в течение 20 мес. Весной 1981 г. врачи Лос-Анджелеса обнаружили еще одну категорию больных, также гомосексуалистов, с тяжелой

пневмоцистной пневмонией. Характерным синдромом у этих групп больных явилась генерализованная лимфаденопатия. Р. Галло и соавт. (США) и Л. Монтань и соавт. (Франция) установили, что возбудителем нового необычного заболевания является ретровирус. В 1986 г. принятое обозначение «HTLV III, или вирус, ассоциированный с лимфаденопатией (LAV)», комитетом по таксономии вирусов было заменено на современное название «вирус иммунодефицита человека» (ВИЧ) [1]. В 1987 г.

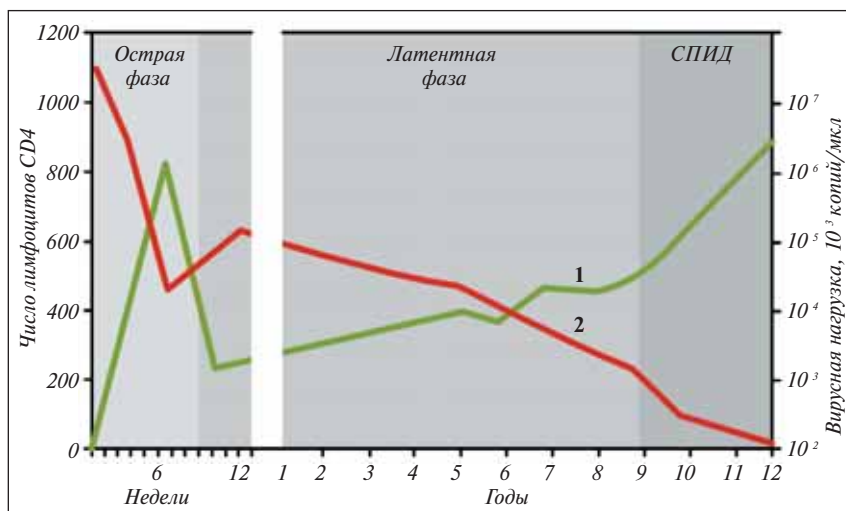


Рис. 1. Естественное течение ВИЧ-инфекции
1 — число лимфоцитов CD4, 2 — вирусная нагрузка

было официально объявлено о регистрации первого случая СПИДа у гражданина СССР. Им оказался мужчина-гомосексуалист, долгое время работавший военным переводчиком в одной из африканских стран [2].

Биология, структура, эпидемиология ВИЧ

ВИЧ — РНК-вирус иммунодефицита человека из семейства лентивирусов. Наиболее изучены типы ВИЧ-1 (открыт в 1983 г.) и ВИЧ-2 (открыт в 1986 г.). В 1990 г. был описан ВИЧ-3. Вирион представляет собой ядро, включающее геном, содержащий две нити РНК и ферменты: обратную транскриптазу, интегразу, протеазу. Ядро окружено оболочкой — капсидом, который включает белок р24. Наружная мембрана капсида представлена суперкапсидом, на ней имеется гликопротеид gp120, обуславливающий прикрепление вируса к лимфоцитам CD4.

ВИЧ неустойчив во внешней среде, инактивируется при нагревании до 56°C в течение 30 мин, при кипячении погибает через 3 мин. В препаратах и компонентах крови сохраняется при минусовой температуре до года. ВИЧ устойчив к ультрафиолетовым лучам, но быстро погибает под действием дезинфицирующих средств.

ВИЧ — антропоноз с парентеральным, контактным механизмами передачи. Вертикальная передача возбудителя от матери к плоду происходит в процессе родов. Источником инфекции является инфицированный человек, находящийся на любой стадии заболевания, даже без клинических признаков болезни. Эпидемиология ВИЧ аналогична эпидемиологии вирусных гепатитов В и С, которыми инфицировано около 80% больных СПИДом. ВИЧ проникает от инфицированного человека здоровому через кровь. В западных странах основное число впервые инфицированных вначале составляли лица, практикующие частые гомосексуальные контакты (промискуитет). Постепенно выяснилось, что передача вируса происходит и от наркомана к наркоману при использовании одного шприца. В России основным путем инфицирования ВИЧ является именно шприцевой.

По данным В.В. Покровского и соавт. [1], с 1987 по 2002 г. зарегистрировано 228 708 случаев ВИЧ-инфекции, из них на долю гомосексуальных контактов приходится 0,4% и на долю внутривенных заражений при использовании психотропных средств — 52%.

По данным Национальной программы профилактики СПИДа в США (UNAIDS), с начала 1980-х годов по декабрь 2005 г. в мире зарегистрировано около 50 млн ВИЧ-инфицированных, включая 1 млн из России [3, 4]. Всего от ВИЧ-инфекции умерли 22 млн человек. По данным Московского городского центра СПИД (МГЦ СПИД), количество ВИЧ-инфицированных в России составило 230 тыс. человек, в Москве — 23 тыс. человек. По прогнозам, в 2006 г. количество ВИЧ-больных в Москве должно было достигнуть 40 тыс. человек [3].

Патогенез ВИЧ/СПИД

Главная мишень ВИЧ — лимфоциты CD4, макрофаги, дендритные клетки. С помощью гликопротеида оболочки gp120 вирус фиксируется на мембране клетки. Встраивание вируса в геном клетки хозяина происходит в виде провирусной ДНК, на матрице которой под действием фермента обратной транскриптазы происходит синтез вирусной РНК — это ключевой момент в репликации ВИЧ. Резервуаром вируса кроме лимфоцитов CD4 служат фагоцитирующие макрофаги, дендритные клетки костного мозга, кожи, слизистых оболочек, лимфоузлов, клеток микроглии. В лимфоидной ткани доля клеток, содержащих провирусную ДНК, в 5–10 раз выше, чем среди циркулирующих мононуклеаров крови, а репликация ВИЧ в лимфоидной ткани на 1–2 порядка выше, чем в крови. Обнаружение провирусной ДНК ВИЧ служит маркером инфицирования при неопределяемой РНК ВИЧ в крови в случае эффективности противоретровирусной терапии.

Инфицированные ВИЧ лимфоциты CD4 теряют способность к иммунной защите против бактерий, вирусов, грибов, простейших, опухолей. Развиваются оппортунистические инфекции, в первую очередь туберкулез, и повышается риск развития злокачественных опухолей — саркомы Капоши и лимфом [5].

Естественное течение ВИЧ-инфекции

Острая лихорадочная фаза, или «первичная» ВИЧ-инфекция — период от заражения ВИЧ до появления антител (рис. 1). Клиническая картина характеризуется проявлениями острой вирусной инфекции, «гриппа», ангины с артралгиями и лимфаденопатией (ЛАП). В анализе периферической крови может выявляться картина, близкая к таковой при инфекционном мононуклеозе. Аналогичная картина может быть при инфицировании вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом и токсоплазмой. В это время, от 2 нед до 6 мес, в крови инфицированного появляются антитела к ВИЧ, выявляемые иммуноферментным методом (ИФА). Этот феномен обозначается как «сероконверсия». Число копий вирусной РНК (вирусная нагрузка) в крови нарастает, достигая нескольких сотен тысяч и более в 1 мл крови. ЛАП гистологически демонстрирует гиперплазию фолликулов лимфоузла с характерной последующей инволюцией — «реактивная лимфаденопатия» [6].

Около 15% ВИЧ-инфицированных страдают умеренной тромбоцитопенией (ИТП) с разной степенью кровоточивости, в большинстве случаев минимальной. Обычно ИТП протекает не тяжело и исчезает на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) без применения кортикостероидных гормонов и внутривенного человеческого иммуноглобулина.

За острой фазой, продолжающейся около 6 мес, следует вторая, «латентная фаза» ВИЧ-инфекции, длящаяся несколько лет. Количество лимфоцитов CD4 с нормального уровня 1000–1400 в 1 мл снижается до сотен. При пороговом уровне 200 клеток/мкл вследствие глубокого дефицита клеток CD4 развиваются заболевания, определяющие СПИД. По данным Американского общества по лечению ВИЧ-инфекции, уровень лимфоцитов CD4 350 клеток/мкл даже при отсутствии клинических признаков болезни требует назначения ВААРТ. Ранее, до 2005 г., считалось, что лечение следует начинать при содержании лимфоцитов CD4 200 клеток/мкл [7].

Методы определения ВИЧ-инфекции

Диагностика ВИЧ-инфекции складывается из следующих показателей: наличие антител к ВИЧ (ИФА), наличие антител к конкретным антигенам вируса (иммуноблот-анализ), обычно р24, количество копий РНК в крови, абсолютное содержание клеток CD4 в 1 мл крови. Антитела к ВИЧ появляются в течение

Таблица 1. Антиретровирусные препараты

Торговое название	Распространенное сокращение	Международное название
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Комбивир	CBV	Зидовудин + ламивудин
Эмтрива	FTC	Эмтрицитабин
Эпивир	3TC	Ламивудин
Хивид	ddC	
Кивекса		Ламивудин + абакавир
Ретровир	AZT	Зидовудин
Тризивир	TZV	Зидовудин + ламивудин + абакавир
Трувада		Эмтрицитабин + тенофовир
Видекс	ddl	Диданозин
Вирид	TDF	Тенофовир
Зерит	d4T	Ставудин
Зиаген	ABC	Абакавир
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Рескриптор	DLV	Делабирдин
Сустива	EFV	Эфавиренз
Вирамун	NVP	Невирапин
Ингибиторы протеазы		
Аненераза	APV	Ампренавир
Криксиван	IDV	Индинавир
Фортоваза	SQV-FTV	Саквинавир-МЖК
Инвираз	SQV-INV	Саквинавир-ТЖК
Калетра	LPV	Лопинавир/ритонавир
Лексива/тельзир	FPV	Фосампренавир
Норвир	RTV	Ритонавир
Реатаз	ATV	Атазанавир
Вирасепт	NFT	Нелфинавир
Ингибиторы слияния		
Фузеон	T-20	Энфувиртид

ние 3 мес после инфицирования у 90–95% пациентов, через 6 мес — у 5–9%, в более поздние сроки (до года) — у 0,5–1% [8]. ИФА является скрининговым методом исследования. Прямым методом определения РНК ВИЧ в биологических жидкостях является полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР способна выявить генетический материал вируса в инкубационном и раннем клиническом периодах, когда антител еще нет. Провирусная ДНК ВИЧ определяется ПЦР в мононуклеарах периферической крови в тех случаях успешной антиретровирусной терапии, когда количество РНК вируса в сыворотке крови ниже уровня чувствительности ПЦР для РНК, обычно это 400 копий вирусной РНК в 1 мкл крови.

Антиретровирусная терапия

Термин ВААРТ подразумевает пожизненное применение нескольких противовирусных препаратов, действующих на разные стадии жизненного цикла вируса. Перечень антиретровирусных препаратов представлен в табл. 1 [9].

С 1994–1998 гг. к настоящему времени заболеваемость СПИДом в Европе сократилась более чем в 10 раз: с 30,75 до 2,5%. Благодаря ВААРТ криптоспориоз и саркома Капоши излечиваются полностью, удается справиться с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, отпадает потребность в профилактике цитомегаловирусной инфекции. Без ВААРТ СПИД развивается в среднем через 5–7 лет после инфицирования, с ВААРТ — через 10–12 лет. Согласно рекомендациям Американского сообщества по ВААРТ и СПИДу (2006), ВААРТ необходимо начинать при уровне лимфоцитов CD4 350 клеток/мкл даже при отсутствии клиники СПИДа. Каждый из этих препаратов может вызывать изменения показателей кроветворения и периферической крови. Мы дважды наблюдали глубокую анемию с неэффективным эритропозом, при которой требовались трансфузии эритроцитной массы. Анемия разрешилась после изменения состава препаратов ВААРТ [8]. Применение винбластина на фоне таких антиретровирусных препаратов, как лопинавир и ритонавир, может приводить к глубокому агранулоцитозу [9]. Раздельное применение этих препаратов безопасно. Названия и количество препаратов, входящих в ВААРТ, постоянно меняются при соблюдении принципа воздействия каждого нового препарата на определенную стадию жизненного цикла ВИЧ.

Определение СПИДа.

Заболевания, определяющие СПИД

СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита человека, третья, последняя стадия ВИЧ-инфекции, характеризуется появлением комплекса известных заболеваний, которые определяют его характер и тяжесть: туберкулез, грибковые, вирусные и паразитарные инфекции, опухоли [10–12].

Лимфомы при СПИДе

Эпидемиология и патогенез

СПИД-ассоциированные лимфомы — гетерогенная группа лимфатических опухолей, различающихся гистологическим строением, первичной локализацией.

Подавляющее большинство среди них составляют В-клеточные клиничко-морфологические формы. ВИЧ, являющийся этиологическим фактором СПИДа, прямо не участвует в опухолевой трансформации лимфоидных клеток, нуклеотидные последовательности этого вируса не были обнаружены в составе генома клеток лимфом. Среди патогенетических механизмов лимфомогенеза при СПИДе наиболее существенными являются хроническая антигенная стимуляция, нарушения цитокиновой регуляции и инфекция герпес-вирусами (вирус Эпштейна — Барр, вирус саркомы Капоши). Риск развития лимфом у ВИЧ-инфицированных увеличивается по мере снижения количества лимфоцитов CD4 в крови.

Таблица 2. *Относительный риск развития лимфом у ВИЧ-инфицированных по сравнению с неинфицированными пациентами*

Все лимфомы	165
Агрессивные лимфомы	348
Иммунобластные	652
Лимфома Беркитта	261
Неклассифицируемые	580
Первичная лимфома ЦНС	>1000
Зрелоклеточные лимфомы	14
Плазмочитома	5
Лимфогранулематоз	8

СПИД-ассоциированные лимфомы в большинстве случаев локализируются экстранодально: в органах желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системе (особенно часто до широкого внедрения ВААРТ), печени и костном мозге. Первичная локализация в лимфатических узлах отмечена примерно у трети больных. Среди специфических особенностей СПИД-ассоциированных лимфом указывают на первичную локализацию в серозных полостях и стенках ротовой полости.

Какой-либо специальной морфологической классификации СПИД-ассоциированных лимфом нет. Изменение частоты возникновения некоторых видов лимфом среди ВИЧ-инфицированных необходимо учитывать в эпидемиологических исследованиях в регионах, где велика частота инфицирования.

По данным J. Goedert и соавт. [13], частота СПИД-ассоциированных лимфом с начала эпидемии СПИДа увеличилась более чем в 100 раз у ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией (табл. 2). В целом по частоте в мире СПИД-ассоциированные лимфомы являются второй опухолью и составляют 3% в США и до 6% в Европе [14].

С введением ВААРТ значительно увеличилась продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, уменьшились заболеваемость и смертность от СПИД-ассоциированных инфекционных заболеваний, поэтому агрессивные лимфомы чаще становятся первым проявлением СПИДа. В настоящее время доля лимфом в структуре СПИД-ассоциированных заболеваний выросла с 4% в 1994 г. до 16% в 1998 г. Во Франции в 2000 г. причинами смерти 11% больных СПИДом явились лимфомы [15]. По данным отечественных авторов, причиной смерти 7% больных СПИДом стали злокачественные лимфомы. По частоте возникновения нозологических форм СПИД-ассоциированных лимфом распределение оказалось следующим: лимфома Беркитта (ЛБ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС), первичная лимфома полостей (РЕЛ), плазмобластная лимфома полости рта, Т-лимфомы, лимфома Ходжкина (ЛХ). Имеется сообщение о В-ХЛЛ при ВИЧ-инфекции [16]. При ДВККЛ антигены вируса Эпштейна – Барр выявляются с помощью иммуногистохимического метода в биоптатах опухоли в 80% случаев, при лимфоме Беркитта – в 50%, при ПЛЦНС – в 100%. При ПЛЦНС обнаружение вируса Эпштейна – Барр методом ПЦР в ликворе считается диагностическим маркером [17]. HHV 8 (вирус простого герпеса человека 8, HHV8/KSHV- вирус человека, ассоциированный с саркомой Капоши) специфически связан с развитием РЕЛ.

Связь количества клеток CD4 и возникновения ЛХ при СПИДе иная, чем при неходжкинских лимфомах. В исследовани-

ях R. Biggag и соавт., включивших 317 428 ВИЧ-инфицированных в 1996–2002 гг., выявлено 173 случая ЛХ, т.е. заболеваемость ЛХ составила 36,2 на 100 тыс. инфицированных в год. При уровне лимфоцитов CD4 150–199 клеток/мкл заболеваемость составила 53,7, при количестве лимфоцитов CD4 менее 50 клеток/мкл – 20,7 на 100 тыс. человек в год. Частота возникновения ЛХ ниже при тяжелой иммуносупрессии, и применение ВААРТ повышает риск развития ЛХ. Признанный авторитет по проблемам онкогематологии при ВИЧ/СПИДе A. Levine [18] объясняет этот феномен тем, что повышение уровня лимфоцитов CD4 на фоне проводимой ВААРТ возвращает способность клеток Рид – Штернберга к активации и пролиферации, утраченной при CD4-клеточном иммунодефиците. СПИД-ассоциированная ЛХ в большинстве случаев представлена смешанно-клеточным вариантом или вариантом лимфоидного истощения классической ЛХ. Реже встречается нодулярный склероз. ЛХ у этой группы больных почти всегда сочетается с инфекцией вируса Эпштейна – Барр [19].

Морфология и иммунофенотипирование СПИД-ассоциированных лимфом соответствуют морфологии лимфом у больных, не инфицированных ВИЧ. Основная масса СПИД-ассоциированных лимфом представлена агрессивными лимфомами. Цитогенетика определяется морфологическим вариантом лимфомы.

Клиническая картина

Клиническая картина определяется сочетанием лимфомы и других СПИД-ассоциированных заболеваний. СПИД-ассоциированные лимфомы отличаются более частым экстранодальным ростом с вовлечением желудочно-кишечного тракта, ЦНС, печени и костного мозга, полости рта, челюстей, сердца и перикарда, легких, кожи, яичек, молочных желез [20]. Периферические лимфоузлы вовлечены у одной трети пациентов. Большинство пациентов поступают в запущенных стадиях болезни: лихорадка, потеря массы тела, массивные очаги поражения, высокий уровень лактатдегидрогеназы. Изменения в анализе периферической крови и костного мозга схожи с изменениями, которые обнаруживаются у не инфицированных ВИЧ пациентов. Анемия носит сложный генез и отражает как прямое действие вируса на предшественники и строма костного мозга, неэффективный эритропоэз (анемия хронических заболеваний), так и аутоиммунный характер болезни [21]. ИТП наблюдается в 15% случаев в разных стадиях ВИЧ-инфекции и носит аутоиммунный характер. Изменения в лейкоцитарной формуле при лимфомах наблюдаются нечасто, в основном в случаях лейкомизированной ЛБ.

Кроме СПИД-ассоциированной лимфомы обычно наблюдается сочетание нескольких заболеваний: в первую очередь туберкулез, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Дифференциальная диагностика до гистологического диагноза проводится в первую очередь с туберкулезом. Необходимо дифференцировать поражение лимфоузлов при метастазах солидных опухолей.

В последнее время в стадировании и констатации полноты ремиссии при лимфомах, включая СПИД-ассоциированные, используется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [22].

Лечение СПИД-ассоциированных лимфом

Зарубежный 20-летний опыт применения ВААРТ при ВИЧ-инфекции показал, что СПИД-ассоциированные лимфомы возникают на несколько лет позже и у меньшего числа ВИЧ-инфицированных [23]. Любое СПИД-ассоциированное заболевание лечится с обязательным включением ВААРТ, которая проводится одновременно с полихимиотерапией (ПХТ) или после нее в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов [24].

В лечении СПИД-ассоциированных лимфом используются практически все схемы ПХТ, применяющиеся в лечении лимфом у неинфицированных больных. Использование ВААРТ и СНОР позволяет получать полные ремиссии в 30–40% случаев. При использовании СНОР в стандартных дозах у 199 больных ДВККЛ в эру до ВААРТ общая 3-летняя выживаемость составила 29%, при использовании ВААРТ – 49% [25]. Одновременное применение ВААРТ и СНОР не приводило к усилению

гематологической и печеночной токсичности, за исключением азидотимидина, который может усиливать гранулоцитопению. После использования СНОР уровень лимфоцитов CD4 снижается до 50% и восстанавливается через 1 мес [26]. Рекомендуется профилактический прием таких препаратов, как бисептол, ацикловир, флюкостат. В случае инфекции *Mycobacterium avium* в состав противотуберкулезной терапии включают кларитромицин. Проводится контроль за активацией цитомегаловирусной, пневмоцистной и грибковой инфекций [27].

В лечении СПИД-ассоциированных лимфом используется стандартная схема СНОР (СНОР-21 или СНОР-14), иногда с добавлением ритуксимаба. Специально подчеркивается необходимость деконтаминации кишечника во время и в течение 3 мес после окончания ПХТ [28].

По рекомендации Британской ассоциации СПИД-специалистов (2002), пациентам со СПИД-ассоциированной лимфомой, не достигшим полной ремиссии в индукции, должна проводиться высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток [29].

В исследовании, проведенном группой изучения лимфом Национального института рака (США), 21 больной агрессивными СПИД-ассоциированными лимфомами получал курсы ЕРОСН с ритуксимабом в дозе 375 мг/м² в 1-й и 5-й дни курса, всего 6 курсов. Несмотря на низкий исходный уровень клеток CD4 (100 в 1 мкл), общая выживаемость составила 57%, тогда как в аналогичной группе не получавших ритуксимаб — 16% [30, 31].

Перед введением ВААРТ в практику средняя выживаемость ВИЧ-инфицированных больных ДВККЛ и ЛБ составляла 6 мес. С введением ВААРТ этот показатель у больных с ЛБ при лечении СНОР-подобными курсами не изменился, в то время как при ДВККЛ приблизился к результатам лечения пациентов, не инфицированных ВИЧ [32]. По данным S. Lim и соавт. [33], при наблюдении 363 больных ДВККЛ и ЛБ в 1982–2003 гг. исходный уровень лимфоцитов CD4 при ДВККЛ до начала лечения был существенно ниже, чем у больных ЛБ, что отражает лучшие результаты лечения ЛБ.

При лечении 93 больных ДВККЛ и 35 больных ЛБ по протоколу R-CDE (ритуксимаб в сочетании с 4-суточным введением циклофосфана, доксорубина, этопозида) с одновременно проводимой ВААРТ общая выживаемость составила 76% [34]. Введение ВААРТ улучшает соматический статус пациентов, тем самым уменьшая токсичность цитостатиков, при этом терапия ЛБ должна быть более жесткой по сравнению с терапией ДВККЛ.

E. Wang и соавт. [35] сообщили результаты лечения 14 больных ЛБ, у 88% которых диагностирована IV стадия заболевания, по протоколу CODOX-M/IVAC: циклофосфан, доксорубин, высокие дозы метотрексата и ифосфамида, этопозид и высокие дозы цитозара. 63% больных достигли полной ремиссии, 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 60%. Переносимость препаратов не отличалась от группы не инфицированных ВИЧ пациентов.

По данным A. Oriol и соавт. [36], частота полных ремиссий у больных СПИД-ассоциированной ЛБ составила 71%, у неинфицированных — 77%, 2-летняя общая выживаемость в обеих группах — 51%. Единственным неблагоприятным прогностическим фактором в обеих группах был возраст старше 60 лет. Подчеркивается, что из препаратов ВААРТ, которые назначаются одновременно с ПХТ или последовательно, следует исключить зидовудин и ритонавир, поскольку эти препараты могут вызывать агранулоцитоз.

По данным группы по клиническим испытаниям, при использовании низкодозной схемы m-BACOD частота полных ремиссий составила 60% [37]. При проведении 6 курсов ЕРОСН уровень полных ответов составил 75% [38].

Для лечения рефрактерных и рецидивных СПИД-ассоциированных лимфом используются протоколы DHAP, ESHAP; ремиссии достигаются у 40% пациентов [39].

Принципиальная возможность излечения ЛБ в запущенных стадиях, включая лейкоемический вариант лимфомы, пока-

зана в работе A. Oriol и соавт. [36]. С 1997 по 2000 г. лечились 53 больных ЛБ и ОЛЛ L3, средний возраст 53 года (15–74 лет), из них ВИЧ-инфицированных — 14. Среднее содержание CD4 — 420 клеток/мкл, средняя ВН — 400 тыс. копий в мкл. Половина больных СПИДом получала ВААРТ до начала ПХТ, остальные начали принимать ВААРТ во время первого курса ПХТ. Все больные получили 8 курсов А-В по германскому протоколу GMALL (B-ALL-05/93). Общая выживаемость составила 51% для всех пациентов без достоверных различий между группами неинфицированных и инфицированных. 2-летняя безрецидивная выживаемость 40 пациентов составила 60%, также без различий между группами. Единственным неблагоприятным фактором в обеих группах был возраст старше 60 лет.

При стандартной ПХТ СПИД-ассоциированной ЛХ без ВААРТ общая выживаемость составляет 1–2 года. Как правило, адекватная ПХТ дает полные ремиссии, но 2-летняя выживаемость обусловлена прогрессией других СПИД-ассоциированных заболеваний. На фоне ВААРТ результаты лечения СПИД-ассоциированной ЛХ не отличаются от результатов в общей популяции. Кроме ABVD используются протоколы BEACOPP и BEACOPP-14, Stanford V [40].

Таким образом, результаты лечения СПИД-ассоциированных лимфом принципиально не отличаются от результатов, полученных у не инфицированных ВИЧ пациентов.

За последние 25 лет за рубежом сформировался большой раздел медицины, посвященный общим и частным вопросам эпидемии ВИЧ — ВИЧ-медицина, однако опыт отечественных исследователей освещен лишь в единичных сообщениях. Тем не менее он позволяет ориентироваться в частоте и структуре интеркуррентных заболеваний при СПИДе и планировать объем предстоящей работы врачей разных специальностей, постоянно или эпизодически курирующих эту категорию населения. В сообщении О.А. Тишкевича и соавт. [41] представлен анализ результатов 537 аутопсий, выполненных с 1991 по 2003 г. 41,3% пациентов умерли в 2002 и 2003 гг. Первое место среди причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных в Москве с 1999 г. по настоящее время занимает туберкулез, частота его составила 34,5%. По данным секционных исследований, цитомегаловирусная инфекция — наиболее частое оппортунистическое заболевание у больных ВИЧ-инфекцией (15,8%). Были также диагностированы токсоплазмоз (8,2%), пневмоцистная пневмония (1,1%), криптококкоз (1,1%), кандидозная инфекция (0,7%), герпетический энцефалит (0,4%), мультифокальная лейкоэнцефалопатия (0,4%), саркома Капоши (6,9%), лимфомы (6,9%). Характерными для больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции явились генерализованные формы оппортунистических заболеваний, частое сочетание нескольких тяжелых инфекций. Последние 2 года характеризуются увеличением частоты случаев декомпенсированного цирроза печени как причины летального исхода у больных с начальными стадиями ВИЧ-инфекции. В абсолютном большинстве случаев циррозы были обусловлены прогрессированием гепатита С. Как мы показали ранее, диагностические биопсии лимфоузлов, проведенные у 80 первичных больных лимфаденопатиями при ВИЧ/СПИДе, определили следующие диагнозы: туберкулез у 33 (41%) больных, лимфомы — у 23 (29%), лимфогранулематоз — у 5 (6%), реактивная лимфаденопатия — у 15 (19%), герминогенные опухоли — у 3 (4%), саркоидоз — у 1 (1%) [42].

В настоящем сообщении мы приводим первый опыт диагностики и лечения ВИЧ-инфицированных, заболевших лимфомами, включая ЛХ, на стадии СПИДа.

Материалы и методы

Основная часть больных на первом этапе диагностики наблюдалась в отделении ВИЧ-инфекции городской клинической инфекционной больницы № 2 (КИБ №2) Москвы, меньшая часть больных консультирована амбулаторно по направлению врачей МГПС и по направлению гематологов Москвы и других городов России.

Наличие ВИЧ-инфекции устанавливали в образце сыворотки крови методом ИФА с подтверждением положительного

результата в тесте иммуноблоттинга в специализированных лабораториях КИБ№2 и НИИ эпидемиологии РАМН. Кровь пациенты сдавали или прицельно, или при рутинном комплексном обследовании по поводу других заболеваний. После повторного подтверждения наличия анти-ВИЧ-антител в сыворотке крови у всех больных повторно определяли иммунный статус: количество клеток CD4 и CD8 в периферической крови и их соотношение, в норме принятое за 1. Одновременно исследовали плазму крови на вирусную нагрузку количественной ПЦР, определяющей количество РНК вируса в 1 мкл крови. Нижняя граница чувствительности метода — 400 копий в 1 мкл. Если в результате успеха ВААРТ содержание РНК ВИЧ составляет менее 400 копий/мкл и ответ читается как отрицательный, то истинное инфицирование ВИЧ определяется по количеству копий провирусной ДНК ВИЧ в мононуклеарах периферической крови методом ПЦР в лаборатории молекулярной биологии ГНЦ РАМН (зав. — канд. биол. наук А.Б. Судариков). Определение содержания клеток CD4 методом проточной цитофлуорометрии является диагностическим и про-

гностическим тестом, поскольку стадирование ВИЧ/СПИДа обязательно учитывает абсолютное количество клеток CD4 (в норме этот показатель равен 1000–1400 клеток/мкл).

Все больные поступали под наблюдение в развернутой стадии СПИДа. При отсутствии доступных для биопсии периферических лимфоузлов проведены оперативные вмешательства с целью удаления основной массы опухоли и получения биопсийного материала: спленэктомия, торакотомия с резекцией легкого, тиреоидэктомия, гистерэктомия и удаление яичников, гемиколэктомия, резекция части двенадцатиперстной кишки, орхофуникулоэктомия.

Более половины больных не получали ВААРТ по разным причинам (самая частая из них — редкие посещения врача-инфекциониста), часть больных стали получать ВААРТ недавно. Поскольку ведение таких пациентов осуществляется гематологом совместно с врачом-СПИДологом, такие препараты поддерживающей терапии, как ростовые факторы, внутривенный донорский иммуноглобулин, противогрибковые, противовирусные, предоставлялись СПИД-центрами [44].

С 2002 по 2006 г. мы наблюдали 66 ВИЧ-инфицированных больных лимфомами в стадии СПИДа: 48 больных лимфомами и 18 больных ЛХ.

Из числа больных лимфомами мужчин было 35, женщин 13, соотношение М:Ж 2,6:1, средний возраст $32,5 \pm 1,2$ года. 85% больных были инфицированы при использовании внутривенных психотропных средств, 15% — половым путем при гомосексуальных и гетеросексуальных контактах.

К гематологу ВИЧ-инфицированные направлялись в развернутой стадии органных поражений, в финальной ППВ стадии (СПИД). Клиническая картина неходжкинских лимфом почти всегда отражала поздние стадии (ППВ–IV; рис. 2, 3). При лимфоплазмочитарной лимфоме этой локализации с распространением опухоли на мягкие ткани лицевого черепа внешний вид больного напоминал таковой ЛБ (рис. 4). Диагноз ВИЧ-инфекции обычно ставился намного раньше врачом-инфекционистом на основании полного набора диагностических тестов. В редких случаях диагноз СПИДа устанавливался впервые при поступлении больного в гематологический стационар. В этих случаях обязательным являлась консультация врача-СПИДолога, официально подтверждающая диагноз ВИЧ-инфекции на основании полного набора клинических и обязательных лабораторных тестов [43].

Коинфекция ВИЧ и гепатита С зарегистрирована у 60% больных, гепатитов В и С — у 25%, гепатита В — у 15%. Продолжительность инфицирования ВИЧ до развития лимфом по документам составила в среднем 3 года (2–10 лет), однако реальное время инфицирования (внутривенное введение психотропных препаратов и половые контакты), скорее всего, составило 5 лет (2–16 лет). У одного больного срок инфицирования, скорее всего, соответствовал сроку жизни в группе риска и составил 16 лет. Всем больным произведена биопсия периферического лимфоузла. При отсутствии такого узла и выявлении абдоминальной его локализации биопсии предшествовала лапаротомия. Морфологические варианты СПИД-ассоциированных лимфом представлены на рис. 5. Крупноклеточные лимфомы диагностированы при помощи стандартной световой микроскопии у 29 больных. Иммуногистохимическое исследование проведено у 19 больных и выявило их В-клеточную принадлежность (рис. 6). Диагноз ЛБ установлен морфологически и иммуногистохимически у 7 больных (рис. 7). У одного из них методом FISH выявлена диагностическая транслокация С-тус.

Исходный иммунный статус при первом обращении к гематологу: уровень лимфоцитов CD4 225 клеток/мкл (50–500 клеток/мкл), вирусная нагрузка — 38 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–75 тыс. копий/мкл), у одного больного вирусная нагрузка составила 7,5 млн копий/мкл.

СНОР и СНОР-подобные курсы получили 26 больных. Последние включали СНОР 14, СНОР с даунозомом, СНОР, ВЕМОР/СА, CNOD+Vp 16, CDE 4, R-СНОР, ESHAP, DHAP, IGEV. 8 больных получали блоковую терапию по протоколу

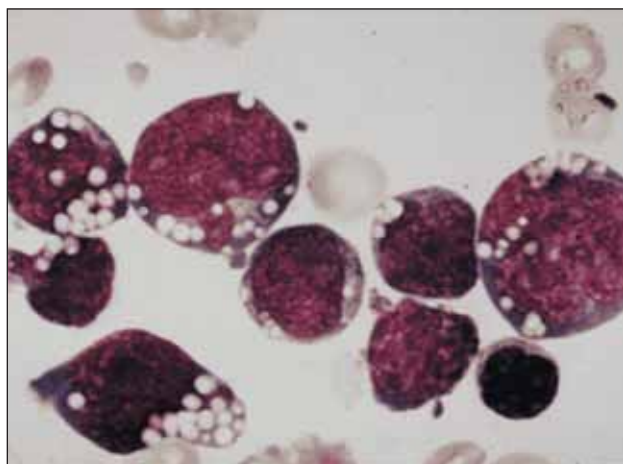


Рис. 2. СПИД-ассоциированная ЛБ

NHL-BFM-90: 3 блока А-В (6 курсов) с вынужденным снижением доз циклофосфана, метотрексата и цитозара после первых курсов на 20% из-за возникновения агранулоцитоза. Четверо из этих восьми пациентов получали блоковую терапию в сочетании с мабтерой. 4 больных получали по два блока А-С по модифицированной программе ЛБ-М-04 для лечения Беркиттподобных лимфом [44–46].

Схема 1. Программа NHL-BFM-90

Блок А:

- дексаметазон 20 мг внутривенно (в/в) 1–5-й дни;
- винкристин 2 мг в/в 1-й день;
- ифосфамид 800 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- метотрексат 1500 мг/м² в/в 1-й день;
- цитозар 150 мг/м² в/в 4–5-й дни;
- вепезид 100 мг/м² 4–5-й дни.

Блок В:

- дексаметазон 20 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- доксорубин 25 мг/м² в/в 1–2-й дни;
- винкристин 2 мг в/в 1-й день;
- циклофосфан 200 мг/м² 1–5-й дни;
- метотрексат 1500 мг/м² 1-й день.

Схема 2. Модифицированная программа ЛБ-М-04

Предфаза:

- циклофосфамид 200 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- дексаметазон 20 мг/м² в/в 1–5-й дни.

Блок А:

- люмбальная пункция (ЛП) с введением трех препаратов — 1-й день;
- дексаметазон 20 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- винкристин 2 мг/м² в/в 1-й день;
- ифосфамид 800 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- метотрексат 1500 мг/м² в/в 1-й день;
- цитозар 150 мг/м² в/в 4–5-й дни;
- вепезид 100 мг/м² в/в 4–5-й дни;
- доксорубин 25 мг/м² в/в 1–2-й дни.

Блок С:

- ЛП с введением трех препаратов;
- дексаметазон 20 мг/м² в/в 1–5-й дни;
- вепезид 150 мг/м² в/в 3–5-й дни;
- метотрексат 1500 мг/м² в/в 1-й день;
- винбластин 10 мг/м² в/в 1-й день;
- цитозар 2 г/м² в/в 2–3-й дни.

Мы наблюдали 18 больных СПИД-ассоциированной ЛХ. Соотношение М:Ж 4,5:1, средний возраст 34,1±2,3 года, средняя продолжительность от первичного диагноза ВИЧ-инфекции до обращения с ЛХ — 2 года (1–5 лет), реальная продолжительность жизни в группе риска — 4 года (2–10 лет). Коинфекция ВИЧ и гепатита С выявлена у 50%, ВИЧ и гепатитов В и С — у 30%. 75% больных поступили в III–IV стадии болезни с большой массой опухоли нодальной и экстранодальной локализации, признаками сдавления верхней полой вены, выпотом в плевральных полостях и в полости перикарда (рис. 8, 9). Исходный иммунный статус: средний уровень лимфоцитов CD4 363 клетки/мкл (50–730 клеток/мкл), вирусная нагрузка 100 тыс. копий РНК в 1 мкл (14–250 тыс. копий/мкл). Гистологические варианты ЛХ: смешанно-клеточный — 80% (рис. 10), лимфоидное истощение — 15%, нодулярный склероз — 5%. Лечение проводилось 11 пациентам: АВВД±лучевая терапия (ЛТ) — восьми, ВЕАСОРР-усиленный с последующей лучевой терапией — трем.

Результаты и обсуждение

На рис. 11 представлены общая и безрецидивная выживаемость 26 больных СПИД-ассоциированными лимфомами, получавших СНОР и СНОР-подобные курсы, и 12 больных, получавших блоковую терапию. 3-летняя общая вы-



Рис. 3. СПИД-ассоциированная В-ДККЛ



Рис. 4. СПИД-ассоциированная лимфоплазмочитарная лимфома

живаемость составила 52% в группе больных, получавших СНОР и СНОР-подобные курсы, и 48% в группе получавших блоковую терапию. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 32 и 40% соответственно. Переносимость препаратов не отличалась от таковой у пациентов, не инфицированных ВИЧ. 5 пациентов продолжали получать ВААРТ во время всех курсов ПХТ. Агранулоцитоз возник у трети пациентов и при использовании ростовых факторов был коротким. Во время лечения умерли 9 человек. Причинами смерти явились прогрессирующие лимфомы (7 больных), агранулоцитоз и инфекционные осложнения (2) в отсутствие ремиссии лимфомы.

После лечения средний уровень лимфоцитов CD4 составил 316 клеток/мкл (60–700 клеток/мкл), вирусная нагрузка — 3 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–25 тыс. копий/мкл).

10 больных лимфомами умерли до начала лечения, из них у 6 диагноз лимфомы поставлен только на секции. 6 больных умер-

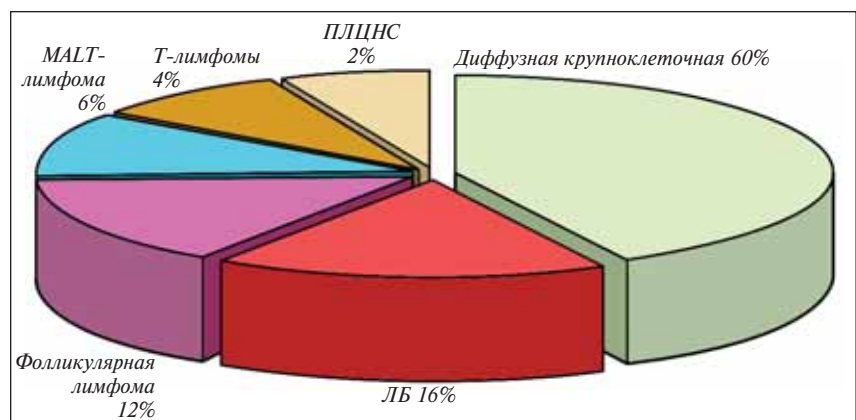


Рис. 5. Морфологические варианты лимфом у 48 больных СПИДом

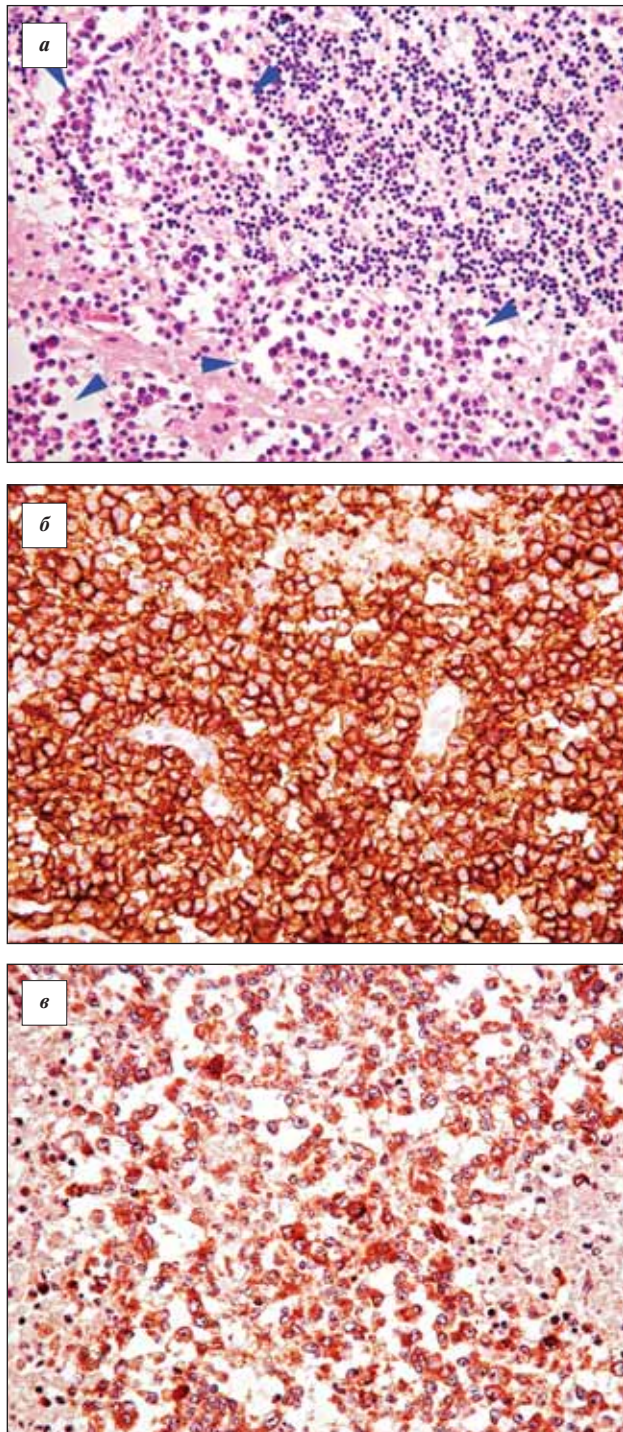


Рис. 6. В-ДККЛ головного мозга:

а — скопления крупных атипичных лимфоидных клеток (обозначены стрелками), справа сверху — клетки микроглии. Гематоксилин и эозин, $\times 320$;

б — пан-В-клеточный антиген CD20 (L26) интенсивно экспрессирован на мембране всех опухолевых клеток. ABC-DAB, $\times 400$;

в — экспрессия латентного мембранного протеина (LMP-1) вируса Эпштейна — Барр (CS1-4) в атипичных лимфоидных клетках. ABC-DAB, $\times 400$

ли во время курсов ПХТ: 3 — от прогрессии лимфомы и инфекционных осложнений; 3 — от агранулоцитоза и сепсиса. 11 больных продолжают лечение. Позднее обращение за медицинской помощью связано с особенностью поведения ВИЧ-больных. Больные обращаются к врачу только в критической ситуации: гипертер-

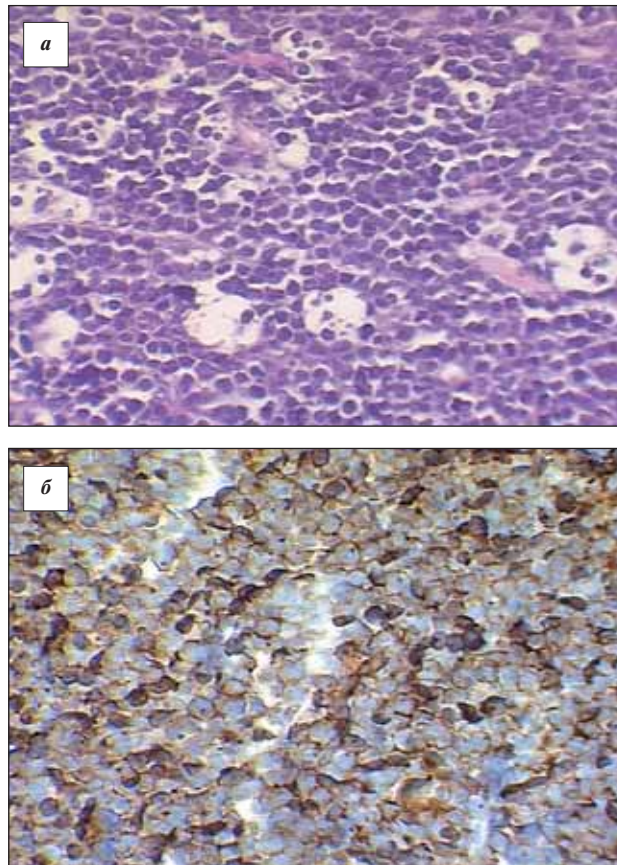


Рис. 7. Лимфома Беркитта, $\times 400$

а — бластные клетки среднего размера с округло-овальными ядрами с насыщенным рисунком хроматина, выраженными морфологическими признаками апоптоза. Присутствует эффект «слипания» опухолевых клеток. Среди опухолевой популяции дискретно расположены макрофаги с фагоцитозом апоптотических телец. Гематоксилин и эозин;

б — экспрессия опухолевыми клетками антигена CD10 — маркера фолликулярного происхождения опухоли. ABC-DAB

мия, дыхательная недостаточность при пневмонии, массивная абдоминальная лимфаденопатия с кишечной непроходимостью, увеличение периферических лимфоузлов нередко с прорастанием в мягкие ткани и некрозом кожи, парезы, параличи и судорожный синдром при токсоплазмозе мозга, асцит при туберкулезном перитоните. Практически премортальное состояние больного при поступлении часто не оставляло времени на исследования.

Из 18 больных СПИД-ассоциированной ЛХ 7 умерли до начала лечения, 8 больных получили курсы ABVD $\pm$ ЛТ. Полные ремиссии достигнуты у 4 больных и сохраняются в течение 36 мес, 4 больных продолжают лечение. Из 3 больных, получивших BEACOPP-2 (усиленный) в сочетании с ЛТ, полные ремиссии достигнуты у двух и сохраняются в течение трех лет. После лечения средний уровень лимфоцитов CD4 составил 400 клеток/мкл (184–900 клеток/мкл), вирусная нагрузка — 100 тыс. копий РНК в 1 мкл (400–435 тыс. копий/мкл).

Заключение

Проблема ВИЧ-инфекции и увеличения количества больных СПИДом в нашей стране становится актуальной. СПИД характеризуется комплексом известных заболеваний, возникающих в условиях жестокого CD4-клеточного иммунодефицита. На долю лимфом, возникающих в третьей стадии ВИЧ-инфекции и определяющих СПИД, приходится, по данным разных авторов, от 3 до 18%. Это вторая по частоте после саркомы Капоши злокачественная опухоль, сочетанная с ВИЧ-инфекцией. Основную массу СПИД-ассоциированных заболеваний составляют туберкулез и другие оппортунистические инфекции.

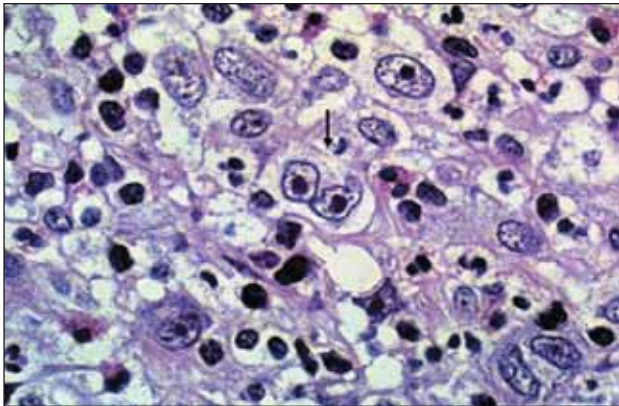


Рис. 8. СПИД-ассоциированная ЛХ

Разработка лекарственных препаратов с целью эрадикации вируса привела к созданию ВААРТ. В основе ее лежит воздействие на различные фазы жизненного цикла вируса. ВААРТ применяется на протяжении всей жизни больного, начиная с определенного количества уровня клеток CD4 в крови (по современным рекомендациям 200–350 клеток/мкл). Количество 100 клеток/мкл и менее расценивается как глубокий иммунодефицит, угрожающий жизни из-за инфекций и опухолей.

Естественный вопрос, почему ВААРТ не назначается сразу после инфицирования и доказательства репликации ВИЧ (как это происходит при всех инфекционных заболеваниях), постоянно дискутируется в литературе. По нашему мнению, только высокая стоимость ВААРТ ограничивает ее повсеместное внедрение сразу после установления факта инфицирования.

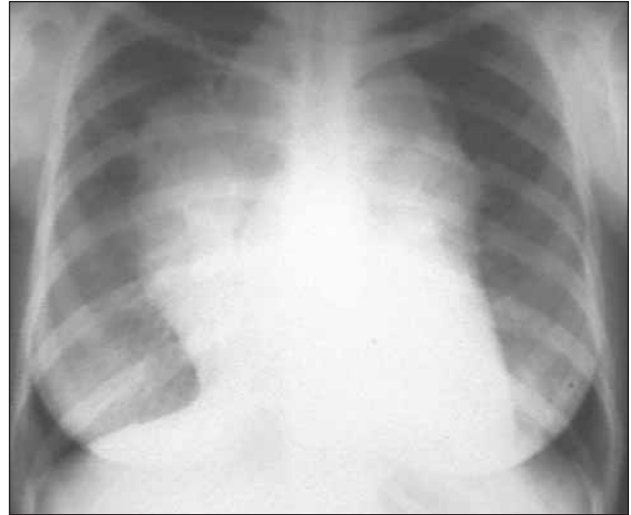


Рис. 9. СПИД-ассоциированная ЛХ. Прямая рентгенограмма грудной клетки.
Массивное увеличение лимфоузлов средостения

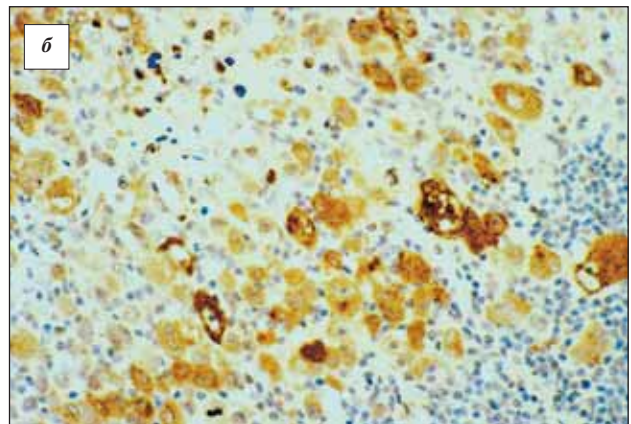
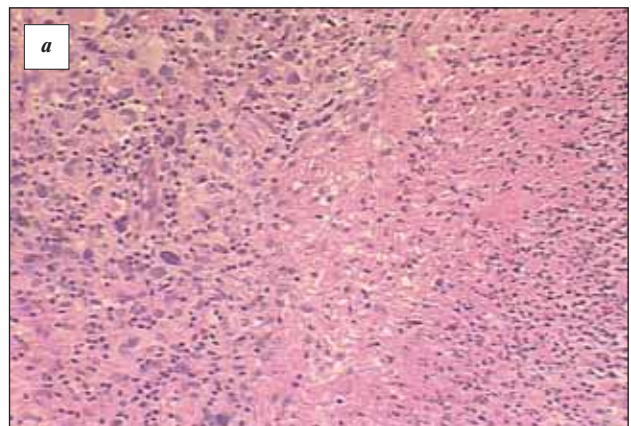


Рис. 10. Смешанно-клеточный вариант ЛХ (а), ассоциированный с инфекцией вируса Эпштейна — Барр (б), $\times 400$:
а — обширная зона некроза, по периферии — атипичные опухолевые клетки. Гематоксин и эозин;
б — экспрессия опухолевыми клетками LMP-1 (CS1-4; цитоплазматическая реакция). ABC-DAB

ВААРТ радикальным образом изменила заболеваемость и смертность от СПИДа. До внедрения ВААРТ продолжительность жизни больных ВИЧ/СПИДом в подавляющем большинстве случаев ограничивалась 10 годами. На фоне ВААРТ продолжительность жизни, определяемая сочетанными со СПИДом

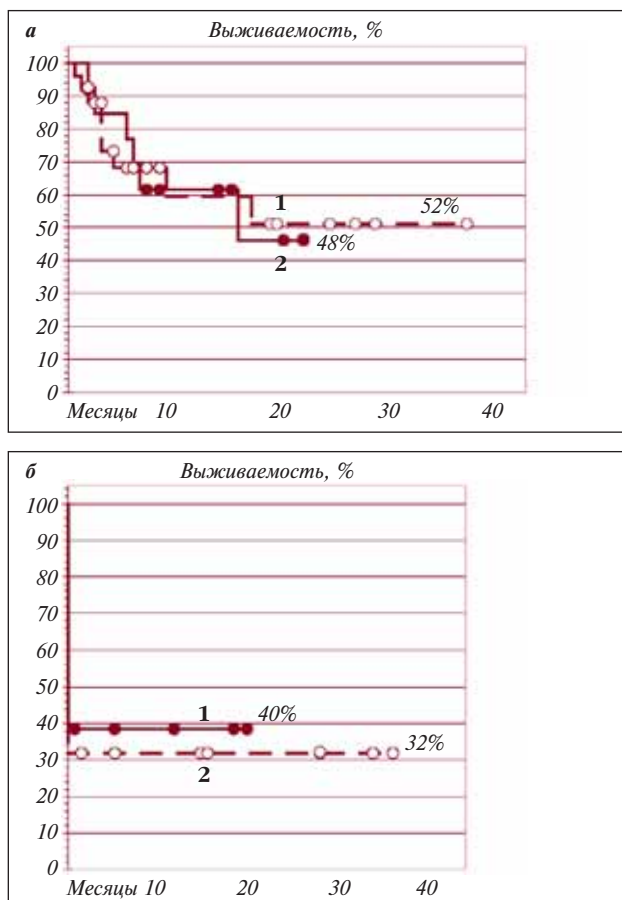


Рис. 11. 3-летняя общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость 26 больных СПИД-ассоциированной лимфомой на СНОР-подобных протоколах (1) и 12 больных на блоковой терапии (2)

заболеваниями, увеличилась до 15–20 лет [47]. Частота и количество оппортунистических инфекций и опухолей на фоне ВААРТ снизились в несколько раз. Стало аксиомой использовать ВААРТ при бессимптомном течении ВИЧ-инфекции и снижении количества клеток CD4 до 350–200 в 1 мкл при любой вирусной нагрузке [48]. Появление симптомов заболеваний, сочетанных со СПИДом, требует назначения ВААРТ при любом уровне лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки [49].

Проблема ВИЧ/СПИДа перестала быть прерогативой инфекционистов и интегрируется в медицину в целом. Совместная курация больного ВИЧ/СПИДом инфекционистом и представителем каждой медицинской специальности подсказана жизнью.

Мы приводим первые данные о собственном опыте работы гематолога и инфекционистов, который может стать основой для представителей врачей всех специальностей.

Низкие показатели эффективности лечения обусловлены несколькими факторами: позднее обращение за медицинской помощью в развернутой, генерализованной стадии лимфомы, отсутствие намерения принимать ВААРТ [50], наличие других заболеваний (гепатиты, оппортунистические инфекции), несоблюдение сроков повторных курсов ПХТ, высокая потребность в массивной поддерживающей терапии (противовирусная, противогрибковая, антибиотики широкого спектра, ростовые факторы). Тем не менее показана принципиальная возможность излечения этой категории больных (как это происходит у неинфицированных пациентов).

Выработан алгоритм тактики гематолога в общемедицинской сети, контролирующей эту категорию лиц, реально нуждающихся в диспансеризации: первичная диагностика ВИЧ-инфекции осуществляется во всех медицинских учреждениях страны, и пациенты направляются к инфекционисту-СПИДологу. ВИЧ-инфицированные пациенты подлежат амбулаторному обследованию с обязательным определением количества лимфоцитов CD4 и CD8 в периферической крови и вирусной нагрузки. Тактика ведения одновременно выявленного гепатита С и/или В определяется инфекционистом-гепатологом. СПИДолог устанавливает общую продолжительность ВИЧ-инфицирования, поскольку первый положительный анализ на ВИЧ нередко подтверждает многолетнее инфицирование, уточняет показания к проведению и набор препаратов ВААРТ. Пациент подлежит обследованию у всех специалистов, как это принято при диспансерных осмотрах. Такие осмотры в спокойном, латентном периоде ВИЧ-инфекции проводятся 1 раз в полгода. Через несколько лет возникают первые признаки известных заболеваний, которые ранее считались экзотическими и встречались в основном у больных гемобластомами и в отделениях химиотерапии злокачественных опухолей: оппортунистические инфекции — цитомегаловирусная, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз ЦНС, кандидозы, аспергиллез, кокцидиомикоз и редкие виды грибковых инфекций, микоплазмоза. Данные о количестве лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузке являются такими же обязательными для консультации гематолога, как и результаты анализа крови [26].

Ожидается разработка аналогичных алгоритмов ведения больных ВИЧ/СПИДом в каждой медицинской специальности — кардиологии, нефрологии, ревматологии, офтальмологии и др. Широкий прием ВИЧ-инфицированных, аналогичный приему носителей гепатитов С и В, в многопрофильные больницы в нашей стране, становится делом недалекого будущего.

Авторы приносят благодарность:

Л.Н. Готману, Н.И. Скидан, М.А. Цейтлинной, А.А. Шевелеву, М.И. Гарбузову, Н.Г. Литвиновой, В.В. Оськиной, Н.М. Моргуновой, Л.Е. Павловой, Е.В. Петровой, М.В. Галиной, С.Н. Тройнякову, А.Б. Перегудовой, Е.В. Иванникову, И.В. Ефимову, В.С. Шавлохову, А.В. Гржимоловскому, Б.В. Зингерману, О.В. Мухортовой, И.В. Шуруповой, Е.А. Барях, А.Б. Сударикову, М.В. Тумановой, Г.М. Смоленцевой, А.И. Романову, И.В. Ефимову, Б. Капланской, И.И. Зверевой, Л.Е. Пащину, И.С. Титову, Т.П. Бессарабу.

Л и т е р а т у р а

1. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение. М., Гэотар-Мед; 2003.
2. Покровский В.И., Покровский В.В., Потекаев С.Н. и др. Первый случай СПИД у гражданина СССР. Тер арх 1988;(7): 10–4.
3. UNAIDS (1997b): HIV testing methods. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS, November 1997.
4. Cock K.M., Weiss H.A. The global epi-

- demiology of HIV/AIDS. Trop Med Int Health 2000;5(7):3–9.
5. Mellors J.W., Munoz A.M., Giorgi J.V. et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997;126:946–54.
6. Lyles R.H., Munoz A., Yamashita T.E. et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. J Infect Dis 2000;181:872–80.
7. Collins K.L., Chen B.K., Walker B.D., Baltimore D. HIV-1 protein protects

- infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. Nature 1998;391:397–401.
8. Кравченко А.В. Патогенетические механизмы нарушений системы гемостаза у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиол и инфекцион болезни 2000;(3):45–9.
9. Moore R.D., Keruly J., Richman D.D. et al. Natural history of advanced HIV disease in patients treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. AIDS 1992;6:671–7.
10. Katz M.H., Schwarcz S.K.,

- Kellogg T.A. et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* 2002;92(3):388—94.
11. Hoffmann C., Rockstroh J.K., Kamps B.S. *HIV Medicine* 2006. Flying Publisher; 2006. p. 826.
12. Hoffman C., Kamps B.C. *HIV Medicine* 2005. Flying Publisher; 2005.
13. Goedert J.J., Cote T.R., Virgo P. et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351:1833—9.
14. Clarke C.A., Glaser S.L. Epidemiological trends in HIV-associated lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2001;13:354—9.
15. Straus D.J. Simplified prognostic indicators for AIDS-related lymphoma. *Blood* 2006;107(10):3819—20.
16. Little R.F., Gutierrez M., Jaffe E.S. et al. HIV-Associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. *JAMA* 2001;285:1880—5.
17. Moore A.L., Youle M., Lipman M. et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? *AIDS* 2002;16:615—8.
18. Levine A.M., Seneviratne L., Espina B.M. et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000;96:4084—90.
19. Franceschi S., Dal Maso L., La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer* 1999;83:481—5.
20. Aboulafia D.M., Pantanowitz L., Dezube B.J. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: still a problem in the era of HAART. *AIDS* 2004;14:605—17.
21. Matthews G.V., Bower M., Mandalia S. et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the introduction of HAART. *Blood* 2000;96:2730—4.
22. Pauza C.D., Pyzalski R., Perlman S.B. et al. Positron emission tomography images of AIDS pathogenesis. *Conf. Adv. AIDS Vaccine*. 1997.
23. Antinori A., Cingolani A., Alba L. et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to HAART. *AIDS* 2001;15:1483—91.
24. Besson C., Goubar A., Gabarre J. et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of HAART. *Blood* 2001;98:2339—44.
25. Hoffmann C., Chow K.U., Wolf E. et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;125(4):455—62.
26. Lim S.T., Karim R., Tulpule A. et al. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8477—82.
27. Matthews G.V., Bower M., Mandalia S. et al. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000;96:2730—4.
28. Little R.F. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: etiology, epidemiology, and impact of highly active antiretroviral therapy. *Leuk Lymphoma* 2003;44(3):63—8.
29. Stebbing J., Gazzard B., Mandalia S. et al. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2177—83.
30. Spina M., Jaeger U., Sparana J.A. et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 2005;105(5):123—8.
31. Kaplan L.D., Lee J.Y., Ambinder R.F. et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005;106:1538—43.
32. Gerard L., Galicier L., Maillard A. et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(5):478—84.
33. Lim S.T., Karim R., Nathwani B.N. et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:4430—8.
34. Glaser S.L., Clarke C.A., Gulley M.L. et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988—1998. *Cancer* 2003;98(2):300—9.
35. Wang E.S., Straus D.J., Teruya-Feldstein J. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98:1196—205.
36. Oriol A., Ribera J.M., Esteve J. et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica* 2003;88(4):445—53.
37. Kaplan L.D. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142-low-dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases. J Clin Oncol* 1998;16:3601—6.
38. Mounier N., Spina M., Gabarre J. et al. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk adapted intensive chemotherapy. *Blood* 2006;107(10):3832—40.
39. Levine A.M. AIDS-related lymphoma. *Semin Oncol Nurs* 2006;22(2):80—9.
40. Hentrich M., Maretta L., Chow K.U. et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol* 2006;17(6):914—9.
41. Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве. Эпидемиол и инфекцион болезни 2004;4:42—6.
42. Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Пархоменко Ю.Г. и др. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий при ВИЧ/СПИД. *Тер арх* 2006;78(4):28—32.
43. Navarro W.H., Kaplan L.D. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood* 2006;107(1):13—20.
44. Барях Е.А., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Лечение Беркиттоподобной лимфомы у взрослых. *Тер арх* 2005;(7):53—8.
45. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии лимфомы Беркитта у взрослых ЛБ-М-04: промежуточные результаты. *Гематол и трансфузиол* 2006;51(6):45—9.
46. Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Махиня В.А. и др. Первый опыт модифицированной программы NHL-BFM-90 у взрослых больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой желудка с неблагоприятным прогнозом. *Тер арх* 2006;(7):38—46.
47. Bower M., Gazzard B., Mandalia S. et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2005;143:265—73.
48. Boue F., Gabarre J., Gisselbrecht C. et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4123—8.
49. Krishnan A., Molina A., Zaia J. et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 2005;105(2):874—8.
50. Conti S., Masocco M., Pezzotti P. et al. Differential impact of combined antiretroviral therapy on the survival of Italian patients with specific AIDS-defining illnesses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:451—8.

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В РОССИИ (Отчет межрегионального регистра за 1996–2006 гг.)

Л.П. Менделеева¹, В.Г. Савченко¹, Л.С. Любимова¹, И.А. Демидова¹, Б.В. Афанасьев²,
Л.С. Зубаровская², Т.П. Загоскина³, И.С. Зюзгин⁴, Т.С. Константинова⁵, В.А. Лапин⁶,
И.А. Лисуков⁷, А.Б. Логинов⁸, Н.А. Обидина⁹, В.А. Россиев¹⁰, С.В. Шаманский¹¹

¹Гематологический научный центр РАМН, Москва; ²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.А. Павлова; ³НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ, Киров; ⁴Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург; ⁵Областная клиническая больница №1, Екатеринбург; ⁶Областная клиническая больница, Ярославль; ⁷Институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск; ⁸Центральная городская больница №7, Екатеринбург; ⁹Центральный военный клинический госпиталь ФСБ, Москва; ¹⁰Областная клиническая больница, Самара; ¹¹Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

Межрегиональный регистр трансплантации гемопоэтических клеток организован в 2000 г., объединяет 11 трансплантационных центров из 7 городов России и располагает сведениями о 1118 (846 — аутологичных и 272 — аллогенных) трансплантациях, выполненных с 01.01.1996 по 31.12.2006. Проведен количественный и качественный анализ трансплантационной активности гематологических клиник разных городов России.

Ключевые слова: трансплантация аутологичных и аллогенных гемопоэтических клеток, Межрегиональный регистр

CURRENT STATUS OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN RUSSIA

L.P. Mendeleeva¹, V.G. Savchenko¹, L.S. Lubimova¹, I.A. Demidova¹, B.V. Afanassiev², L.S. Zubarovskaya², T.P. Zagoskina³, I.S. Zuzgin⁴,
T.S. Konstantinova⁵, V.A. Lapin⁶, I.A. Lisukov⁷, A.B. Loginov⁸, N.A. Obidina⁹, V.A. Rossiev¹⁰, S.V. Shamansky¹¹

¹Research Hematology Center, Moscow; ²State Pavlov Medical University, St Petersburg; ³Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov; ⁴Leningrad Regional Clinical Hospital, St Petersburg; ⁵Regional Clinical Hospital №1, Ekaterinburg; ⁶Regional Clinical Hospital, Yaroslavl;

⁷Institute of Clinical Immunology, Novosibirsk; ⁸Central City Hospital №7, Ekaterinburg; ⁹Central Military Clinical Hospital FSS, Moscow;

¹⁰Regional Clinical Hospital, Samara; ¹¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow

SUMMARY

Russian Interregional Register of hematopoietic stem cell transplantation was established in 2000. 11 transplant centres from 7 Russian cities are included in Register now. In this analysis we applied transplant activity survey data from 01.01.1996 to 31.12.2006. A total 1118 transplants (846 — autologous and 272 — allogeneic) were carried during this period.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, autologous and allogeneic transplantation, Russian Interregional Register

Введение

Трансплантация гемопоэтических клеток (ГК) крови в настоящее время занимает твердые позиции в клинической медицине, превратившись из метода «терапии отчаяния» крайне тяжелых резистентных форм онкогематологических заболеваний в плановую лечебную процедуру, выполняемую с целью интенсивной консолидации ремиссии. Внедрение в клинику ростовых гемопоэтических факторов, а также новых режимов предтрансплантационного кондиционирования изменило подход к источнику ГК, расширило возрастные границы для пациентов. Использование в качестве доноров аллогенных ГК гаплоидентичных родственников или гистосовместимых неродственных добровольцев обеспечило возможность выполнения аллогенной трансплантации больным, не имеющим HLA-идентичного брата или сестры. Успехи миелотрансплантации позволили значительно увеличить количество нозологий, при которых этот вид терапии обеспечивает стойкий продолжительный эффект. Кроме злокачественных химиочувствительных опухолей трансплантация ГК стала применяться при различных аутоиммунных заболеваниях, врожденных патологиях, иммунодефицитных состояниях.

В 1990 г. Европейской группой трансплантации клеток крови и костного мозга (European Group for

Blood and Marrow Transplantation — EBMT) было предложено ежегодно регистрировать все трансплантации ГК, выполняемые в странах Европы. При этом рекомендовалось сообщать такие сведения, как характер заболевания, вид трансплантации, источник ГК [1].

За прошедшие 15 лет число участников Европейского регистра трансплантации ГК возросло со 142 в 1990 г. до 622 в 2005 г., а количество ежегодных трансплантаций — с 4234 до 24 168. В отчете EBMT за 2005 г. было сообщено о 8890 (37%) аллогенных и 15 278 (63%) аутологичных трансплантациях, среди которых 3773 трансплантации были выполнены в качестве ретрансплантаций или повторных трансплантаций. Наибольшее число трансплантаций проведено при лимфомах (13 825; 57% от их общего числа) и лейкозах (7404; 31%), значительно меньше — при солидных опухолях (1655; 7%) и незлокачественных заболеваниях (1131; 5%). При этом при лейкозах более часто трансплантировали аллогенные ГК (82%), а при лимфомах — аутологичные (89%). По сравнению с 2004 г. несколько возросло число трансплантаций аллогенных ГК, в то время как количество трансплантаций аутологичных клеток практически не изменилось. Кроме того, обращено внимание на заметное повышение числа трансплантаций от неродственного донора, которые составили 41% от общего числа аллогенных трансплантаций [2].

Таблица 1. Трансплантационные центры — участники Российского межрегионального регистра трансплантации ГК

Центр трансплантации костного мозга	1996	1997–1998	1999	2000–2003	2004–2005
ГЦН РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	+	+	+	+	+
ОКБ, Самара	+	+	+	+	+
НИИ ГПК, Киров	+	+	+	+	+
ЦВКГ ФСБ, Москва	+	+	+	+	+
НИИ клинической иммунологии, Новосибирск	+	+	+	+	+
ОКБ, Екатеринбург		+	+	+	+
ОКБ, Ярославль		+	+	+	+
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет			+	+	+
ЦГБ № 7, Екатеринбург			+	+	+
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва				+	+
ОКБ, Санкт-Петербург					+

Представленные показатели дают вполне четкую характеристику трансплантационной активности в европейских странах, помогают определить тенденцию дальнейшего развития клинической трансплантологии, формируют информационную базу для лечащих врачей и пациентов, а также обеспечивают возможность прогнозирования примерной потребности в этом виде лечения при различных нозологиях.

В России, так же как и во многих других странах, организован Межрегиональный регистр трансплантации ГК. Он начал работу в 2000 г. на базе Российского многоцентрового исследования по изучению острых лейкозов, когда 7 гематологических клиник из пяти городов России (Москва, Самара, Киров, Екатеринбург, Ярославль) предоставили сведения о своей трансплантационной активности за 1996–1999 гг. [3, 4]. Первоначальная информация касалась исключительно аутологичных трансплантаций, поскольку лишь единичные клиники в эти годы владели методом трансплантации аллогенного костного мозга. Однако уже в 2001–2002 гг. некоторые трансплантационные центры начали осваивать методику аллогенной трансплантации. В Межрегиональный регистр ежегодно стали поступать сведения о количестве проведенных трансплантаций аутологичных и аллогенных ГК, нозологической форме и фазе заболевания на момент трансплантации, источнике ГК. В последние годы для регистрации аллогенных трансплантаций подготовлены дополнительные вопросы о родственной принадлежности донора и степени интенсивности предтрансплантационного кондиционирования.

Таблица 2. Количество аутологичных трансплантаций, выполненных участниками Межрегионального регистра в 1996–2006 гг.

Центр трансплантации	Число трансплантаций
ГЦН РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	158
НИИ клинической иммунологии, Новосибирск	153
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет	126
ОКБ, Самара	119
ОКБ, Екатеринбург	96
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва	86
НИИ ГПК, Киров	60
ЦГБ № 7, Екатеринбург	15
ЦВКГ ФСБ, Москва	14
ОКБ, Ярославль	10
ОКБ, Санкт-Петербург	9
Всего	846

К концу 2006 г. количество трансплантационных центров, вступивших в Межрегиональный регистр, возросло до 11. В настоящем исследовании представлен количественный и качественный анализ трансплантационной активности нескольких трансплантационных центров России, предоставивших в регистр сведения о выполненных трансплантациях. Среди 11 российских трансплантационных центров — участников Межрегионального регистра 8 (73%) выполняют как аутологичные, так и аллогенные трансплантации, а 3 (27%) центра — только аутологичные. Общее число трансплантаций ГК, включенных в регистр за период с 01.01.1996 по 31.12.2006, достигло 1118. При этом количество аутологичных трансплантаций (846; 76%)

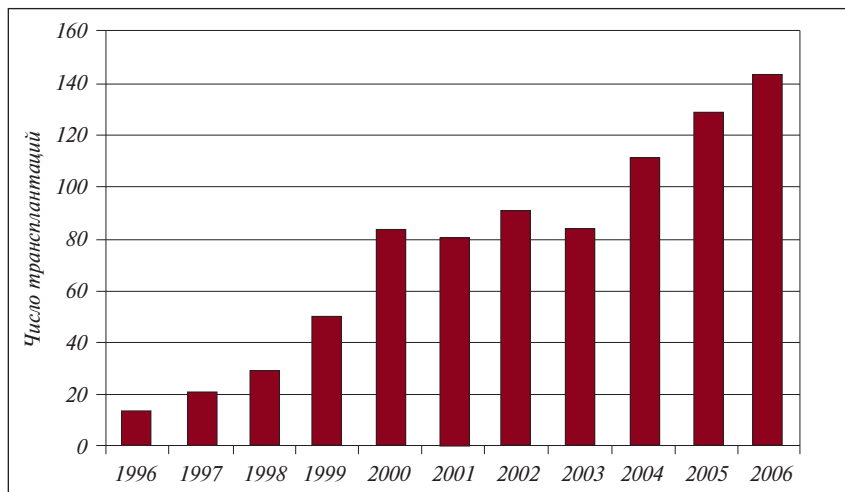


Рис. 1. Трансплантационная активность центров-участников Межрегионального регистра за 1996–2006 гг. (аутологичные трансплантации)

практически в 3 раза превышает количество аллогенных (272; 24%).

Среди трансплантационных центров, принимающих участие в исследовании, в 1996 г. только 5 клиник выполняли трансплантацию ГК. В последующие годы количество центров, владеющих методикой трансплантации и вступивших в Межрегиональный регистр, возросло до 11 (табл. 1).

За отчетный период (с 1996 по 2006 г.) 4 трансплантационных центра выполнили более 100 трансплантаций аутологичных ГК, еще 3 центра — от 60 до 96 аутоотрансплантаций, остальные клиники — менее 20 (табл. 2).

При анализе ежегодного количества аутологичных трансплантаций обращает на себя внимание весьма продолжительное четырехлетнее (2000–2003 гг.) «плато» в пределах 80–90 трансплантаций в год. И только начиная с 2004 г. наметилась явная тенденция к

ежегодному увеличению числа трансплантаций до 112–145 (рис. 1). Наблюдаемая положительная динамика обусловлена в первую очередь повышением трансплантационной активности пяти наиболее мощных трансплантационных клиник: Гематологического научного центра РАМН, Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.А. Павлова, Института клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск), Областной клинической больницы №1 Екатеринбурга (табл. 3).

63% аутологичных трансплантаций были предприняты по поводу лимфопролиферативных заболе-

ваний: множественной миеломы (194 пациента), лимфомы Ходжкина (175 пациентов) и различных форм неходжкинской лимфомы (167 пациентов). При лейкозах аутологичные трансплантации применялись значительно реже — в 16% случаев, преимущественно при остром миелобластном лейкозе (79 пациентов). Доля аутологичных трансплантаций, выполненных при аутоиммунных заболеваниях, оказалась весьма существенной — 14%, при этом наибольшее внимание было уделено пациентам с рассеянным склерозом (97 аутоотрансплантаций; табл. 4).

За период с 1996 по 2006 г. наблюдалось явное увеличение числа аутологичных трансплантаций ГК при острых лейкозах, лимфомах, лимфоме Ходжкина, множественной миеломе в течение последних 3–4 лет. В отношении аутоиммунных заболеваний отмечается некоторое снижение трансплантационной активности (рис. 2).

Таблица 3. Трансплантационная активность центров — участников Межрегионального регистра за 2003–2006 гг. (количество аутологичных трансплантаций)

Центр трансплантации	2003	2004	2005	2006
ГНЦ РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	15	12	30	19
НИИ клинической иммунологии, Новосибирск	11	25	26	45
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет	12	23	17	13
ОКБ, Самара	12	7	8	7
ОКБ, Екатеринбург	9	15	7	23
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва	10	19	19	27
НИИ ГПК, Киров	6	6	11	10
ЦГБ №7, Екатеринбург	6	—	1	—
ЦВКГ ФСБ, Москва	2	1	3	—
ОКБ, Ярославль	2	2	—	1
ОКБ, Санкт-Петербург	—	4	7	—
Всего	85	112	129	145

Начиная с 2002 г. все трансплантационные центры, участвующие в Межрегиональном регистре, предпочитают использовать в качестве аутотрансплантата мобилизованные ГК крови и переливают их при 95–97% трансплантаций (рис. 3).

Трансплантации аллогенных ГК выполняются в 8 трансплантационных центрах — участниках исследования, среди которых два являются лидирующими. Опыт Санкт-Петербургского государственного медицинского университета и Гематологического научного центра весьма значителен: за 7-летний период ими было выполнено 138 и 100 трансплантаций аллогенных ГК соответственно (для сравнения: в ОКБ Екатеринбурга выполнено 10 трансплантаций, в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко — 9, в НИИ клинической иммунологии — 6, в ОКБ Самары — 4, в Кировском НИИ ГПК — 3, в ЦГБ №7 Екате-

Таблица 4. *Количество аутологичных трансплантаций, выполненных участниками Межрегионального регистра при различных заболеваниях (1996–2006 гг.)*

Нозология	Число трансплантаций
Лейкозы	136 (16)
в том числе:	
острый миелобластный	79
острый лимфобластный	42
хронический миелолейкоз	15
Лимфопролиферативные заболевания	536 (63)
в том числе:	
лимфома Ходжкина	175
злокачественная неходжкинская лимфома	167
множественная миелома	194
Солидные опухоли	40 (5)
в том числе:	
рак молочной железы	14
другие опухоли	26
Аутоиммунные заболевания	119 (14)
в том числе:	
рассеянный склероз	97
системная красная волчанка + ревматоидный артрит	22
Всего	846

Примечание. В скобках — процент от общего числа трансплантаций.

Таблица 5. *Ежегодное количество аллогенных трансплантаций, выполненных участниками Межрегионального регистра (2000–2006 гг.)*

Центр трансплантации	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет	5	15	19	15	14	28	42
ГНЦ РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	17	13	14	8	17	11	20
ОКБ, Екатеринбург	—	—	1	2	1	1	5
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва	—	—	3	4	2	—	—
НИИ клинической иммунологии, Новосибирск	—	2	—	1	1	2	—
ОКБ, Самара	—	—	1	2	—	—	1
НИИ ГПК, Киров	—	—	—	2	—	1	—
ЦГБ № 7, Екатеринбург	—	—	1	1	—	—	—

Таблица 6. *Показатели (в %) трансплантационной активности Санкт-Петербургского государственного медицинского университета и ГНЦ РАМН за 2000–2006 гг. (аллогенные трансплантации)*

Характеристика	С.-Пб. ГМУ (n=138)	ГНЦ РАМН, отделение трансплантации костного мозга (n=100)
Родственные	41	97
Неродственные	59 (82)	3
HLA-идентичные	94	99
HLA-неидентичные (родственные)	6 (8)	1
Использование режимов кондиционирования: миелоаблативных пониженной интенсивности		69 31 (31)

Примечание. В скобках — абсолютное число трансплантаций.

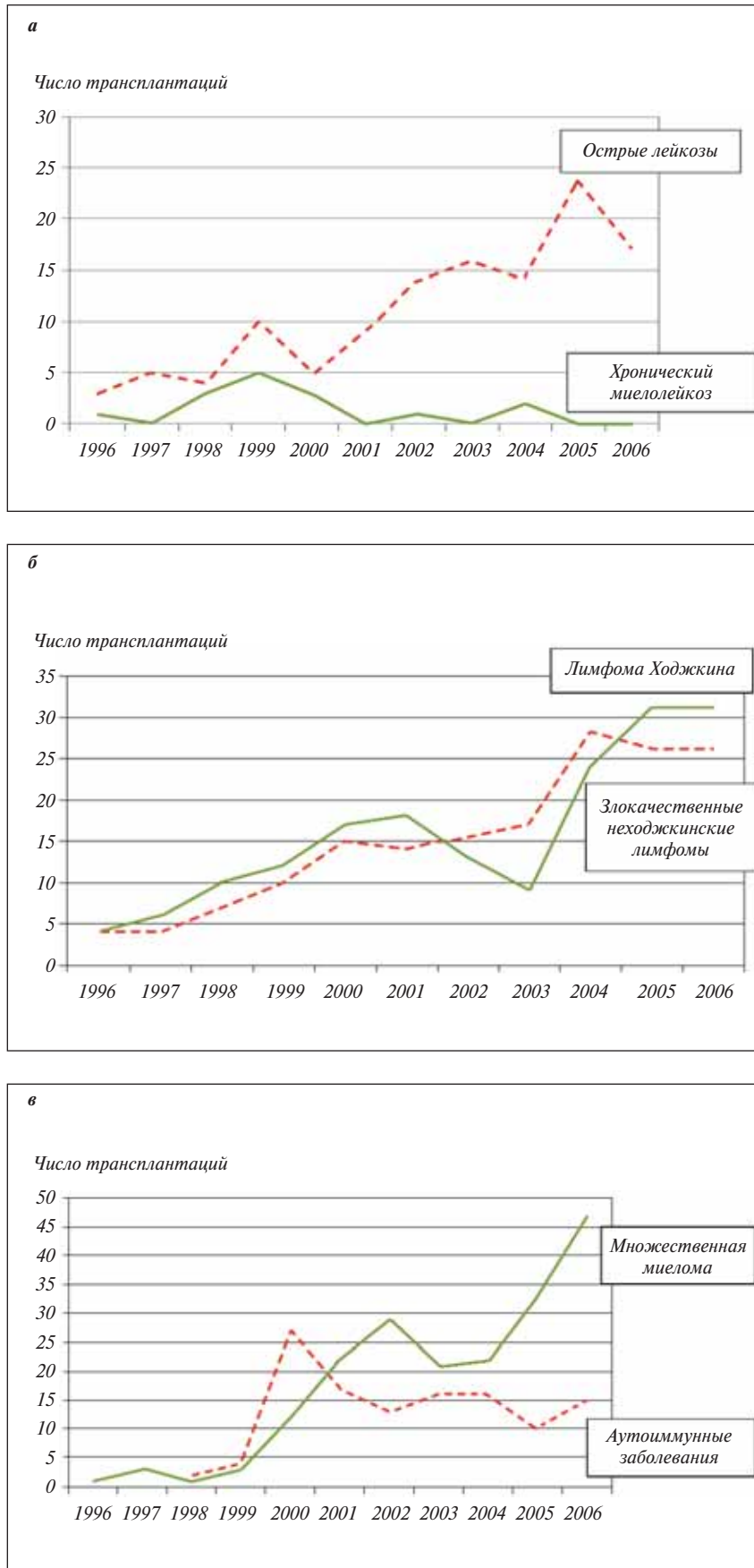


Рис. 2. Динамика ежегодного числа аутологичных трансплантаций при различных заболеваниях: а — острые лейкозы и хронический миелолейкоз, б — лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы, в — множественная миелома и аутоиммунные заболевания

ринбурга — 2; всего в Межрегиональном регистре за период 2000—2006 гг. зарегистрировано 272 трансплантации).

Показатели, характеризующие активность выполнения аллогенных трансплантаций, свидетельствуют о ситуации, аналогичной таковой при аутологичных трансплантациях: «плато» с 2001 по 2004 гг. в пределах 30—39 лечебных процедур в год и увеличение числа трансплантаций до 43—68 в 2005—2006 гг. (рис. 4).

Ежегодное увеличение числа трансплантаций аллогенных ГК обусловлено, в основном, повышением трансплантационной активности двух лидирующих трансплантационных центров. Остальные центры, вероятно, пока только пробуют силы в этой области медицины, сообщая о единичных аллогенных трансплантациях (табл. 5).

При анализе подробных отчетов по аллогенным трансплантациям, выполнявшимся в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете и Гематологическом научном центре, обращают на себя внимание не только существенные количественные, но и адекватные качественные характеристики этих трансплантаций. Так, наряду с трансплантациями от HLA-совместимых родственных доноров СПб ГМУ предоставил сведения о трансплантациях от неродственных доноров (59%) и родственных гаплоидентичных доноров (6%), а в ГНЦ каждая третья аллогенная трансплантация была выполнена в условиях кондиционирования пониженной интенсивности (табл. 6).

Реципиентами аллогенных ГК в подавляющем большинстве случаев (88%) были больные лейкозами (табл. 7). Причем наиболее часто этот вид терапии применялся при остром лимфобластном лейкозе (86 пациентов). Практически одинаковое число аллогенных трансплантаций было выполнено при остром и хроническом миелоидных лейкозах (у 68 и 65 пациентов соответственно). Значимое число аллогенных трансплантаций осуществлено в рамках интенсивной терапии миелодиспластического синдрома и вторичных лейкозов (29 пациентов). При анемиях (тяжелой апластической анемии и анемии Фанко-

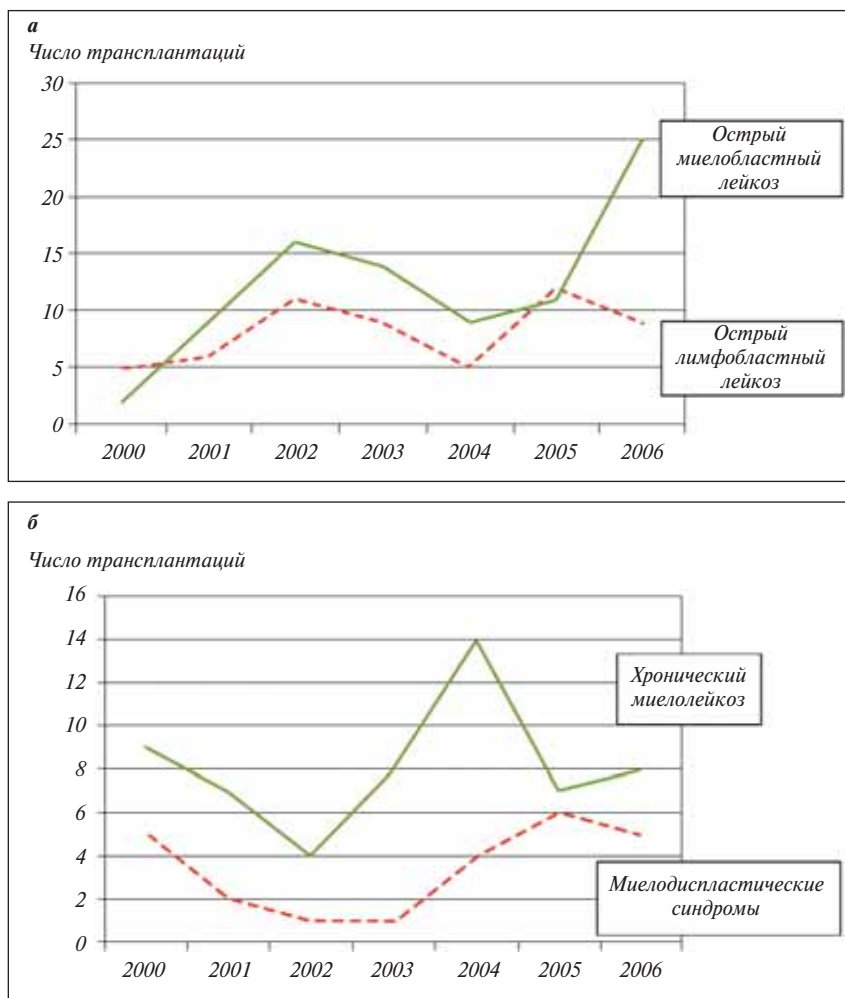


Рис. 5. Динамика ежегодного числа аллогенных трансплантаций, выполняемых при различных заболеваниях:
а — острый лимфобластный и миелобластный лейкоз, б — хронический миелолейкоз и миелодиспластические синдромы

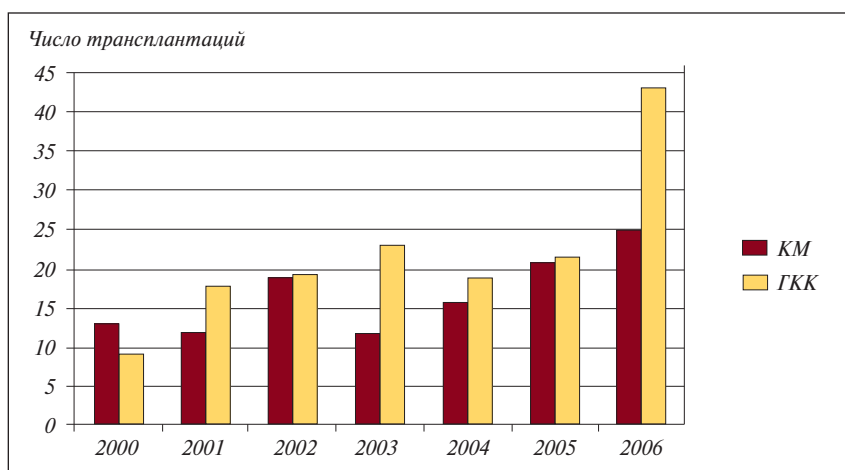


Рис. 6. Использование в качестве аллогенного трансплантата костного мозга (КМ) и ГК крови (ГКК)

Суммарно во всех 18 российских трансплантационных центрах в 2005 г. выполнено 311 трансплантаций.

Сравнительный анализ трансплантационной активности всех центров России и некоторых западноевропейских стран за 2005 г. показывает, что наша страна значительно уступает и по количеству специализированных клиник и по числу ежегодных трансплантаций (табл. 9). В таких странах, как Германия, Англия, Франция, Италия, в настоящее время работает от 51 до 108 трансплантационных центров, а число ежегодно выполняемых трансплантаций достигает 2500–4500 [2].

Для оценки трансплантационной активности в каждой отдельной стране и в Европе в целом Европейский регистр использует результаты подсчета числа трансплантаций на 10 млн населения [5]. Этот показатель свидетельствует о том, что в России количество ежегодно выполняемых трансплантаций катастрофически недостаточно.

Заключение

Крупные отечественные трансплантационные центры владеют методиками родственных и неродственных аллогенных трансплантаций, от идентичных и гаплоидентичных доноров, в режиме кондиционирования пониженной интенсивности или классического миелоаблативного. Перечень заболеваний, при которых применяются аутологичные и аллогенные трансплантации, весьма широк. Цифры, которыми располагает наш Межрегиональный регистр, свидетельствуют о необходимости повышения трансплантационной активности в стране как за счет интенсификации работы уже имеющихся трансплантационных центров, так и подготовки новых гематологических клиник, владеющих методикой трансплантации ГК. Объединение российских трансплантационных центров в единый Межрегиональный регистр будет способствовать созданию единой информационной базы, проведению качественной и количественной оценки результатов трансплантаций, разработке совместных клинических и научных исследований, а также определению адекватности обеспечения пациентов этим видом высокотехнологичной медицинской помощи.

Таблица 8. Общее количество трансплантаций, выполненных в Российской Федерации в 2005 г.

Российский межрегиональный регистр трансплантаций костного мозга		Европейский регистр трансплантаций костного мозга (A. Gratwohl, 2007)	
центр трансплантации	число трансплантаций	центр трансплантации	число трансплантаций
ГНЦ РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	41	РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	47
НИИ клинической иммунологии, Новосибирск	28	РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (педиатрия)	28
С.-Пб. ГМУ	48	ФНКЦ ДГОИ, Москва	48
ОКБ, Самара	8	НИИ биофизики, Москва	11
ОКБ, Екатеринбург	8	Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург	2
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва	19	НИИ ГПК, Санкт-Петербург	2
ЦГБ № 7, Екатеринбург	1	Центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург	—
ЦВКГ ФСБ, Москва	2		
ОКБ, Ярославль	—		
ОКБ, Санкт-Петербург	7		
Всего	173		138

Таблица 9. Сравнение трансплантационной активности всех центров трансплантации костного мозга (ТКМ) Российской Федерации и некоторых западноевропейских стран (A. Cratwohl, 2004, 2007)

Показатель	Россия	Германия	Англия	Франция	Италия
Количество центров ТКМ	18	108	51	75	99
Количество трансплантаций	311	4508	2475	3559	3636
аутологичных	219	2607	1544	2514	2484
аллогенных	92	1901	931	1045	1152
Число ТКМ на 10 млн населения	>20	>400	>400	>400	>400

Л и т е р а т у р а

1. Gratwohl A. Bone marrow transplantation activity in Europe 1990. Report from the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 1991;8:197—201.
 2. Gratwohl A., Baldomero H., Frauendorfer K. et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation;

focus on increasing use of unrelated donors. Bone Marrow Transplant 2007;37(2):71—87.
 3. Менделеева Л.П., Савченко В.Г., Любимова Л.С. и др. Трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток (данные межрегионального регистра). Гематол и трансфузиол 2004;49(4):3—6.
 4. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н.,

Менделеева Л.П. и др. Многоцентровая кооперация — основа прогресса в лечении лейкозов. Тер арх 2005;(7):5—11.
 5. Gratwohl A., Baldomero H., Labar B. et al. Evolution of hematopoietic stem cell transplantation in Eastern and Western Europe from 1990 to 2003. A report from the EBMT activity survey. Croat Med J 2004;45(6):689—94.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

**З.М. Дышлевая^{1,2}, М.М. Шнейдер¹, Л.Н. Шелихова², Ю.В. Скворцова²,
Е.В. Скоробогатова², А.А. Масчан¹**

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

²Российская детская клиническая больница Росздрава, Москва

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз у детей, трансплантация у детей, факторы риска, источники гемопоэтических стволовых клеток, осложнения

Заболеваемость острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) составляет 3—5 случаев на 1 000 000 детского населения и занимает по частоте 2-е место после острого лимфобластного лейкоза (приблизительно 15—20% от всех видов лейкозов у детей и подростков). При проведении химиотерапии по современным протоколам более 85% пациентов педиатрической группы достигают полной ремиссии, но лишь у 50% она бывает длительной. Столь низкая безрецидивная выживаемость диктует необходимость проведения первичной селекции пациентов на группы риска и решения вопроса о целесообразности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК; ТГСК). В течение последних двух десятилетий были проведены многочисленные исследования, посвященные использованию аутологичной и аллогенной трансплантации при ОМЛ у детей, изучению их целесообразности у пациентов различных групп риска, ценности консолидации до ТГСК, оптимизации самой процедуры трансплантации, анализу влияния на выживаемость протокола кондиционирования и характеристик трансплантата, необходимости «очистки» аутооттрансплантата и посттрансплантационной иммунотерапии.

Факторы риска

К настоящему времени накоплено достаточно данных, которые позволяют оценить место ТГСК в терапии ОМЛ у детей и подростков. Прежде всего выделяют ряд прогностических факторов, определяющих безрецидивную выживаемость и исход трансплантации при ОМЛ.

FAB-вариант ОМЛ. Согласно данным Европейского регистра [1], M1 с палочками Ауэра, M2, M4Ео-FAB-варианты являются хорошо известными благоприятными вариантами ОМЛ с вероятностью бессобытийной выживаемости 60–80% при проведении современной химиотерапии, основанной на применении интенсивной индукции и интенсивной постремиссионной терапии. До настоящего времени нет единого подхода к терапии больных с этими субвариантами. Если в США M1-, M4-варианты не являются противопоказанием к проведению ГГСК, то в Великобритании, Франции, странах группы BFM трансплантация этим пациентам в первой полной ремиссии (ПР1) не проводится. Открытие полностью трансретиноевой кислоты (АТРА), а затем и триоксида мышьяка стало новой вехой в терапии острого промиелоцитарного лейкоза (M3-FAB-вариант), в основе которого лежит специфическая генная реаранжировка t(15;17) с образованием химерного гена *PML-RAR-α*. В связи с превосходными результатами химиотерапии, включающей АТРА и антрациклины, вопрос о проведении трансплан-

тации при данном варианте ОМЛ рассматривается только в случае развития рецидива, тем более что и ATRA, и триоксид мышьяка способны индуцировать повторную полную ремиссию у пациентов, ранее лечившихся как с ATRA, так и без нее [2]. Пациенты с M0-, M6- и M7-FAB-вариантами имеют наихудшую как безрецидивную (БРВ), так и общую (ОВ) выживаемость даже при проведении ТГСК, что диктует необходимость проведения трансплантации уже в PPI [3].

Существует достоверная корреляция FAB-варианта ОМЛ с цитохимическими особенностями, иммунофенотипом и цитогенетическими нарушениями (табл. 1).

Цитогенетические нарушения. В настоящее время не вызывает сомнений, что ОМЛ с $t(8;21)$, инверсией 16 или $t(16;16)$ и $t(15;17)$ имеет наиболее благоприятный прогноз. Известно, что наличие дополнительных хромосомных нарушений в этой группе не ухудшает общую выживаемость, а в ряде случаев даже повышает ее — например, сочетание $t(8;21)$ с $del(9q)$. Для пациентов с $del(7q)$ при отсутствии других цитогенетических нарушений исход достоверно не отличается от группы с нормальным кариотипом; более того, наличие $del(7q)$ без нарушений в хромосоме 5 ассоциируется с довольно благоприятным прогнозом [4]. Цитогенетические поломки в хромосомах 3q-, 5, моносомия 7, внутренние tandemные повторы гена FLT3 или сложные цитогенетические нарушения определяют неблагоприятный прогноз заболевания: не только снижается вероятность достижения ремиссии, но и в случае ее достижения сохраняются высокий риск развития рецидива. Таким образом, выигрывают от ТКСК прежде всего больные из группы промежуточного риска, в то время как преимущества в группах низкого и высокого риска выражены существенно меньше. Безрецидивная выживаемость детей с ОМЛ в зависимости от наличия благоприятного, среднего или неблагоприятного кариотипа составляет 78—100, 51—33 и 20—33% соответственно; это доказывает, что у пациентов высокого риска даже ТКСК часто не позволяет преодолеть неблагоприятную биологию заболевания [5].

Деление пациентов на группы риска исходя из цитогенетических нарушений представлено в табл. 2.

Временной интервал между достижением ремиссии и ТГСК. Многочисленными исследованиями показано, что с течением времени прогноз для пациентов улучшается за счет снижения риска развития рецидива: проведение аутотрансплантации до 6 мес после достижения ПР1 ассоциировано с риском развития рецидива в 46% в сравнении с 33% при трансплантации после 6 мес. Наиболее простым объяснением таких различий служит

Таблица 1. Корреляция FAB-варианта ОМЛ с цитохимическими особенностями, иммунофенотипом и цитогенетическими нарушениями

Кариотип	Генетическое повреждение	Преимущественный FAB-вариант	Частота, %
t(8;21)(q22;q22)	AML1-ETO	M2, эозинофилия	12–15
11q23 нарушения	MLL	M4, M5	10–15
t(9;11)(p21–22;q23)	MLL-AF9	M5	6–8
t(15;17)(q22;q12–21)	PML-RARα	M3, M3v	8–10
inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)	CBFβ- MYH11	M4Eo	6–8
t(10;11)(p13;q21)	AF10-CALM	Разнообразный	2
t(6;9)(p23;q34)	DEK-CAN	M2, базофилия	1
t(8;16)(p11;p13)/(inv(8)(p11q23)	MOZ- CBP/TIF2	M4, M5	1
t(1;22)(p13;q13)	RBM15-MKL1	M7	<1
t(3;5)(q25;q34)	NPM-MFL1	M2	<1
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL	M1	<1
t(11;20)(p15;q11)	NUP98-TOP1	—	<1
Моносомия 7 или 7q делеции		Дисплазия	2
Трисомия 8		Разнообразный	2
Трисомия 21		M7	2
Сложный (более 3 нарушений)		Разнообразный	10–15
Нормальный		То же	20–25

большой процент пациентов с более химиочувствительным заболеванием и низким риском рецидива среди тех, кто был подвергнут трансплантации более чем через 6 мес от начала химиотерапии, поскольку в этой группе преобладают больные с ремиссией «лучшего качества». Другой причиной повышения безрецидивной выживаемости является проведение дополнительной консолидирующей полихимиотерапии, обеспечивающей редукцию резидуальных опухолевых клеток, — так называемая очистка *in vivo*, а в случае проведения ауто-трансплантации — снижение вероятности контаминации опухолевыми клетками самого трансплантата. Еще в начале 1990-х годов POG 8498 (Pediatric Oncology Group), только интенсифицировав консолидирующую

терапию за счет добавления высоких доз цитарабина, добились повышения 3-летней бессобытийной выживаемости у детей с ОМЛ в среднем до 34% в сравнении с 28% при частоте достижения ПР около 85%. Добавление курса НАМ (высокие дозы цитарабина и митоксантрон) при проведении полихимиотерапии в группе пациентов высокого риска позволило достоверно улучшить безрецидивную выживаемость с 41 до 51%. Оптимальное количество курсов консолидации до проведения ТГСК не определено, хотя ясно, что их должно быть больше одного. Проведение двух или более курсов консолидации является наиболее достоверным фактором, ассоциирующимся со снижением риска рецидива и улучшением общей выживаемости [6].

Таблица 2. Деление пациентов на группы риска в зависимости от цитогенетических нарушений

Благоприятная	Средняя	Неблагоприятная
ОМЛ с t(15;17)(q22;q12–21)	M7-FAB-вариант	ОМЛ с моносомией 7 или -7(q)
ОМЛ с inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13;q22)	ОМЛ с нормальным кариотипом	ОМЛ с t(6;9)(p23;q34)
ОМЛ с t(8;21)(p22;q22)	FLT3-мутации/FLT-ITD	ОМЛ со сложным кариотипом
ОМЛ с t(9;11)(p22;q23)	MLL-амплификация	Вторичный ОМЛ
ОМЛ у детей с синдромом Дауна	Экспрессия АТР-ABC-транспортёров	МРБ(+) после двух курсов интенсивной терапии
ОМЛ у детей в возрасте 1 года	Повышенная экспрессия EVI-1	

Таблица 3. Тактика проведения ТГСК у детей в зависимости от группы риска

Статус ОМЛ	А л л о г е н н а я Т Г С К			Аутологичная ТГСК
	совместимый родственный донор	частично совместимый родственный/ неродственный донор	частично совместимый неродственный донор	
ПР 1 (низкий риск)	УР	ЭИ	НР	УР
ПР 1 (средний или высокий риск)	Р	УР	ЭИ	Р
ПР 2	Р	УР	ЭИ	Р
ПР 3	Р	УР	ЭИ	НР
МЗ, молекулярная персистенция	Р	УР	НР	НР
ПР 2	Р	УР	НР	Р
Рецидив или рефрактерное течение	Р	ЭИ	НР	НР

Примечание. Р — рекомендовано, УР — условно рекомендовано, НР — не рекомендовано, ЭИ — на этапе исследования.

Статус заболевания на момент проведения трансплантации. Как известно, около 30% пациентов имеют рефрактерное течение ОМЛ и не достигают ремиссии при проведении стандартной индукционной терапии, что определяет крайне неблагоприятный прогноз в этой группе пациентов: 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 20–22% [7, 8]. В настоящее время все без исключения исследовательские группы сходятся во мнении, что трансплантация у детей и подростков с рефрактерным течением ОМЛ должна быть осуществлена максимально быстро, вплоть до использования ее в качестве первой линии терапии. Основными неблагоприятными факторами, влияющими на выживаемость в этой группе пациентов, являются наличие более 25% бластов в костном мозге или циркулирующих бластов в периферической крови к моменту проведения трансплантации, неблагоприятный цитогенетический вариант лейкоза, а также использование ГСК от неродственного донора. Основными причинами неудач при проведении трансплантации в этой группе пациентов остаются высокий уровень трансплантационно-ассоциированной смертности (ТАС) — 34–70% и дальнейшая прогрессия заболевания с уровнем рецидивов 44–63%, особенно при неблагоприятном цитогенетическом варианте ОМЛ. С целью улучшения исхода у пациентов из группы высокого риска ведется поиск новых специфических антимиелоидных режимов кондиционирования. Так, в настоящее время исследовательская группа из City of Hope Cancer Center тестирует эффективность комбинации бусульфана, тотального облучения тела (TOT) и эпопозида, а группа из Fred Hutchinson Cancer Research Center — включение в трансплантационный режим радиоиммунотерапии.

Возраст пациента к моменту диагностики заболевания. Дети моложе 10 лет имеют более высокую 5-летнюю безрецидивную выживаемость (40,3–76 против 28,3–53%) при более низком уровне ТАС (4 против 16%) в сравнении с детьми старше 10 лет и подростками [9, 10]. Демонстрируемые преимущества в выживаемости связаны не только с меньшей смертностью от токсичности и инфекции у младших детей, но и с меньшей встречаемостью у них неблагоприятных цитогенетических нарушений.

Пол пациента. Пациенты женского пола имеют преимущество в безрецидивной и общей выживаемости. Эта закономерность распространяется как на детей, так и на взрослых, различия составляют от 16 до 40%.

Если в настоящее время не существует сомнений в преимуществе аллогенной трансплантации над аутологичной и полихимиотерапией у детей с ОМЛ высокого риска, при первично-рефрактерном течении ОМЛ и в случае развития рецидива, когда биология заболевания ослабляет успех каких-либо других форм терапии, то окончательный ответ на вопрос о преимуществе аллогенной трансплантации в ПР1 у пациентов из группы промежуточного и низкого риска, который дискутируется в течение последних 20 лет, все еще не получен. И хотя вывод многих исследований (POG, CCG и BGMT 87 [11–13]) довольно категоричен — при наличии родственного совместимого донора аллогенная трансплантация является наилучшим вариантом терапии независимо от категории риска в связи со значительными улучшениями результатов выживаемости, достигнутыми за счет интенсификации консолидирующей терапии, дополнение аутологичной ТГСК также может повысить безрецидивную и общую выживаемость в группе низкого и промежуточного риска при меньшем уровне ТАС и сохранении лучшего качества жизни, что уравновешивает более высокую общую выживаемость при проведении аллогенной ТГСК. Кроме того, даже для пациентов из группы высокого риска, находящихся в ПР, вопрос о целесообразности проведения аллогенной трансплантации в ПР1 остается открытым, так как крупными исследовательскими группами из Франции, Великобритании, EBMT-Pediatric Disease Working Party было показано, что результаты аутотрансплантации в этой группе пациентов сравнимы с результатами аллогенной трансплантации без достоверных преимуществ какого-либо типа трансплантации после проведения четырех курсов интенсивной химиотерапии [14–16].

Тактика проведения ТГСК у детей в зависимости от факторов риска представлена в табл. 3.

Режимы кондиционирования

В течение длительного времени наиболее часто используемый режим кондиционирования при ОМЛ у детей, как и у взрослых пациентов, включал комбина-

цию циклофосфана в дозе 120 мг/кг и ТОТ в дозе 8–12,5 Гр [17]. В 1983 г. исследовательская группа из Балтимора показала, что предложенная в качестве нового режима кондиционирования комбинация бусульфана (Bu) 16 мг/кг и циклофосфана (Cy) 200 мг/кг является эффективной альтернативой ТОТ при меньшем количестве поздних осложнений. Подобные режимы не только позволяют достичь миелоаблативного и иммуносупрессивного эффектов с целью улучшения приживления и предупреждения отторжения трансплантата, но и обеспечивают высокую противоопухолевую активность. В настоящее время представляется, что разница в безрецидивной выживаемости при проведении Cy/ТОТ- и Cy/Bu-содержащих режимов отсутствует; некоторыми преимуществами обладает второй режим при проведении повторных ТГСК у детей, несмотря на большую вероятность развития веноокклюзионной болезни, что компенсируется достоверно более низким риском развития поздних осложнений. Так как повышение интенсивности режима кондиционирования приводит к повышению токсичности без положительного влияния на выживаемость, в течение последнего десятилетия ведутся интенсивные поиски менее токсичных режимов кондиционирования на основании комбинации различных химиотерапевтических агентов (этопозид, тиотепа, мелфалан и др.) при сохранении миелоаблативного и иммуносупрессивного эффектов [18, 19]. В настоящее время особого внимания заслуживает аналог Bu — треоосульфат (L-треитол-1,4-би-метанесульфат, дегидроксibuсульфан), являющийся предшественником бифункционального алкилирующего цитотоксического агента диэпоксibутана. Несмотря на низкую органный токсичность, треоосульфат обладает высокой противоопухолевой и иммуносупрессивной активностью даже при рефрактерном течении ОМЛ, что делает его использование в данной возрастной группе особенно привлекательным.

Научный поиск наиболее оптимальных режимов кондиционирования не ограничивается лишь поиском новых химиотерапевтических агентов. Так как в настоящее время кондиционирование рассматривается в качестве платформы для развития полного донорского химеризма, а обеспечение эффекта «трансплантат против лейкоза» (ТПЛ-эффект) более важно, чем антилейкемическая активность самого кондиционирования, широкое распространение получили так называемые режимы кондиционирования с редуцированной интенсивностью. Этот подход позволяет получать иммунологически значимый ТПЛ-эффект без токсичности миелоаблативной терапии и имеет несомненное преимущество у детей и подростков при наличии у них тяжелых интеркуррентных заболеваний. Первые результаты использования немелоаблативных режимов кондиционирования более чем у 900 пациентов были суммированы EBMT Workshop, при этом особое внимание уделялось ТАС и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [20]. Согласно этому анализу, вероятность развития острой РТПХ III–IV степени была 12%, экстенсивной хронической РТПХ — 42%, причем риск развития острой и хронической РТПХ зависел от использования в схеме кондиционирования анти-Т-лимфоцитарных антител. Уровень ТАС (20%) был схожим независимо от используемых режимов — ТОТ или Bu 8 мг/кг, или мелфалан 140 мг/кг. Режимы кондиционирования с редуцированной интенсивностью

могут быть рекомендованы даже при рефрактерном течении ОМЛ или при проведении гаплотрансплантации, безрецидивная выживаемость при этом составляет 45–50%. Многообещающими выглядят результаты введения в режимы кондиционирования узконаправленной таргетной терапии, в качестве которой используются многочисленные моноклональные антитела, в том числе радиоантитела (анти CD33⁺-, анти-CD44⁺-, ¹³¹I-анти-CD45-, анти-ГМ-КСФ-антитела), что может стать дополнительным механизмом на пути эрадикации лейкемических клеток и оказать положительное влияние на безрецидивную выживаемость.

Источники ГСК

В качестве источника стволовых клеток при проведении аутологичных и аллогенных трансплантаций большинство центров во всех возрастных группах используют стволовые клетки периферической крови (ПСКК), предпочитая их обычному и стимулированному костному мозгу. Использование ПСКК, начатое в середине 1980-х годов при проведении аутологичных ТГСК, базировалось на двух важных гипотезах. Согласно первой из них, ПСКК обеспечивают более быстрое гематологическое приживление, приводя к снижению ТАС, потребности в заместительных трансфузиях и антибактериальной терапии, что было особенно привлекательным при трансплантации при ОМЛ. Согласно второй гипотезе, ПСКК могут быть менее контаминированы резидуальными лейкемическими клетками, что приводит к снижению частоты рецидивов. С течением времени стало ясно, что при проведении афереза после высокодозной консолидирующей химиотерапии частота рецидивов и общая выживаемость не зависят от выбранного источника. Важно, чтобы проведение аферезов осуществлялось после консолидирующей терапии, которую следует рассматривать как «очистку» *in vivo*. Доказанный необходимый для приживления минимум ядросодержащих клеток (ЯСК) при проведении аутологичных трансплантаций составляет 10⁸/кг, при этом доза ЯСК не коррелирует со скоростью гематологического приживления, так как не является фактором, определяющим приживление и рост в культуре, оставаясь при этом высокозначимым для уровня рецидивов. Необходимо отметить, что для ОМЛ характерно отсроченное приживление аутооттрансплантата, связанное не только с высокой интенсивностью предшествующей химиотерапии, но и с нарушением биологии костного мозга на фоне течения основного заболевания. Преодоление этой проблемы возможно путем комбинированного использования Г-КСФ-мобилизованных ПСКК в сочетании с нестимулированным костным мозгом и повышения дозы CD34⁺-клеток, имеющей доказанную прямую корреляцию со скоростью нейтрофильного и тромбоцитарного приживления. В настоящее время доза CD34⁺-клеток, рекомендуемая при проведении аутооттрансплантации, составляет более 2 × 10⁶/кг. К сожалению, не всегда удается провести успешную мобилизацию ПСКК перед аутооттрансплантацией, так как по ходу проведения терапевтических протоколов эффективность мобилизации стволовых клеток снижается. Поэтому лучшие показатели получены при проведении аферезов после одного из ранних химиотерапевтических курсов. Если на ранних этапах адекватные дозы ПСКК могут быть получены после одной процедуры лейкафереза у 70–80% пациентов, то после проведения трех курсов химиотера-

пии у некоторых пациентов успешная мобилизация стволовых клеток невозможна.

Важно помнить, что повышение дозы трансплантированных клеток при аутотрансплантации всегда чревато опасностью контаминации резидуальными лейкоэмическими клетками с повышением риска рецидива. Это требует рассмотрения вопроса о целесообразности проведения «очистки», снижающей вероятность развития рецидива и повышающей общую выживаемость, правда, ценой более высокой частоты инфекционных осложнений, связанных с более медленной кинетикой приживления и иммунореконституции. Исторически основанием для проведения «очистки» стало элегантное исследование М.К. Brenner и соавт. [21], путем генной маркировки доказавших, что в ряде случаев рецидив возникает из ауто-трансплантированных клеток. Дружеское соперничество между теми, кто выступает за оптимизацию «очистки» трансплантата *ex vivo*, и теми, кто против, сохраняется до настоящего времени. Фактически обе стороны верят в необходимость минимизации лейкоэмической контаминации, так как все выступающие против «очистки» *ex vivo* признают важность первичной консолидирующей терапии как варианта «очистки» *in vivo*. С целью очистки ауто-трансплантата могут быть использованы как химиотерапевтические агенты (мафосфамид, этопозид, 4-гидропероксициклофосфамид — 4-НС), обладающие синергичным антилейкемическим действием без токсического воздействия на стволовые клетки, так и моноклональные антитела, например, анти-CD14, анти-CD15 с избирательным цитотоксическим эффектом.

Дозы стволовых клеток, необходимые для приживления при аллогенной трансплантации, были определены довольно рано как для костного мозга (не менее 2×10^6 /кг ЯСК), так и для ПСКК (более 2×10^6 /кг CD34+ -клеток).

Использование более высоких доз стволовых клеток, не влияя на частоту РТПХ, приводит не только к меньшей ТАС, но и к более низкой частоте развития рецидивов, в том числе у пациентов высокого риска при трансплантации от неродственного донора. Можно выдвинуть несколько объяснений подобным результатам: количественное преобладание пула нормальных стволовых клеток может иметь преимущество в росте и дифференцировке над резидуальным пулом опухолевых клеток; большее число трансфузированных мезенхимальных и стволовых клеток, обладающих ветоактивностью (противоопухолевой активностью), индуцирует более выраженный ТПЛ-эффект («трансплантант против лейкоза»).

Выводы многочисленных исследований относительно выбора источника стволовых клеток при проведении аллогенных трансплантаций можно суммировать следующим образом:

- гематологическое и иммунное приживление проходит быстрее при использовании ПСКК в сравнении с костным мозгом, но при этом качество функции трансплантатов сравнимо;
- вероятность развития и тяжесть острой РТПХ сходны у реципиентов костного мозга и ПСКК;
- вероятность развития хронической РТПХ несколько выше у реципиентов ПСКК;
- результаты трансплантации ПСКК и костного мозга — общая и безрецидивная выживаемость — идентичны. И лишь у пациентов в продвинутой фазе заболе-

вания при проведении трансплантации от неродственного или частично совместимого родственного донора предпочтительно использование ПСКК.

Альтернативные трансплантации

Так как только 30% детей с ОМЛ, нуждающихся в проведении трансплантации, имеют HLA-совместимого родственного донора, в последние десятилетия большое внимание привлекает использование альтернативных доноров. Возможные альтернативные источники стволовых клеток включают неродственных доноров, пуповинную кровь и частично HLA-совместимых родственных доноров. Первое упоминание об использовании стволовых клеток от неродственного донора относится к 1976 г., хотя регулярное использование доноров-волонтеров стало возможно только после создания многочисленных регистров доноров. В настоящее время в эти программы включены около 11 млн волонтеров.

Трансплантации от неродственного донора. Вероятность нахождения совместимого неродственного донора в международных регистрах варьирует от 60–70% для жителей Европы до 10% для представителей малых этнических групп. В 2003 г. National Marrow Donor Program (NMDP) были опубликованы оптимальные критерии HLA-совместимости при проведении неродственных ТГСК: при использовании ДНК-основанного метода HLA-типирования рекомендуется совместимость по A-, B-, C- и DRB1-локусам, в то время как влияние на общую выживаемость совместимости по DQB1-, DPB1-, DRB3-, DRB4- и DRB5-локусам остается недоказанным. Исход трансплантации при использовании неродственных доноров у детей с ОМЛ разнообразен, но считается бесспорным, что уровень ТАС в этом случае выше (26–42%) в связи с большей вероятностью развития инфекционных осложнений, острой и хронической РТПХ, что в некоторой степени компенсируется более низкой частотой рецидивов (31–39%). По данным EBMT, 5-летняя общая выживаемость детей с ОМЛ при проведении трансплантации от HLA-совместимого сиблинга составляет 66% в сравнении с 43% при проведении неродственной трансплантации. В ПР2 эти показатели составляют 51 и 47% соответственно. В 2000 г. был опубликован отчет Fred Hutchinson Cancer Research Center о результатах проведения неродственной ТГСК после кондиционирования, включающего Су и TOT, с последующей профилактикой РТПХ циклоспорином (CsA) и метотрексатом. При среднем сроке наблюдения 2,9 года безрецидивная выживаемость составила 50% при трансплантации в ПР1, 28% в ПР2-3 и 7% при трансплантации в рецидиве.

Важными подходами, влияющими на исход неродственной ТГСК, являются:

— селекция пациентов. Предтрансплантационная химиотерапия, индуцирующая ремиссию и редуцирующая лейкоэмический клон, показала свое преимущество и влияние на исход последующей трансплантации, а уровень минимальной резидуальной болезни (МРБ), существующий непосредственно перед ТГСК, прямо коррелирует с риском рецидива;

— селекция доноров. В ходе многочисленных исследований были идентифицированы донорские характеристики, определяющие риск развития посттрансплантационных осложнений. Так, при использовании доноров в возрасте 18–30 лет отмечаются наименьшая вероятность развития острой РТПХ и более высокая

безрецидивная и общая выживаемость пациентов. Использование ГСК от доноров женского пола ассоциируется с более высоким риском развития хронической РТПХ, что может быть обусловлено их большей аллосенсибилизацией в связи с беременностью, без влияния на общую выживаемость. Важную роль в развитии РТПХ и других посттрансплантационных осложнений может играть длительность ремиссии, ЦМВ-статус донора и реципиента и цитокиновый (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α) генный полиморфизм донора и реципиента, что диктует необходимость проведения молекулярной селекции доноров;

- улучшение профилактики и лечения РТПХ. Новые препараты, такие как микофенолат мофетил, сиролимус, пентостатин, ингибиторы ФНО- α , анти-Т-лимфоцитарные антитела, улучшили прогноз пациентов с РТПХ, особенно при резистентности к стероидам;

- улучшение контроля над инфекциями, что стало возможным в связи с появлением в последнее десятилетие новых высокоэффективных противогрибковых и противовирусных препаратов. Использование цитотоксических Т-клеток и поликлональных вирусспецифических Т-лимфоцитов показало свою эффективность при лечении цитомегаловирусной, аденовирусной и инфекции вируса Эпштейна — Барр в посттрансплантационном периоде;

- оптимизация претрансплантационного режима за счет четкой коррекции доз миелоаблативных агентов на основании их фармакокинетики с целью редукции токсичности и обеспечения приживления.

Гаплоидентичные трансплантации. Исторически исходы данного варианта трансплантаций были неудачны и ассоциировались с высоким уровнем РТПХ и отторжений. В середине 1990-х годов итальянской группой F. Aversa [22] из Перуджи было сперва теоретически обосновано проведение гаплотрансплантаций от родственного донора, а затем проанализированы их результаты, полученные при использовании различных методов Т-деплеции (*ex vivo* T10B9 моноклональные антитела и *in vivo* лизис Т-клеток иммунотоксином H65-RTA, CD34⁺-позитивная селекция). По данным анализа, уровень приживления составил около 80% при частоте острой РТПХ 16–18%.

Преимуществами гаплотрансплантации являются отсутствие необходимости в длительном поиске неродственного HLA-совместимого донора и в дополнительных финансовых расходах на проведение HLA-типирования, низкая вероятность развития РТПХ в связи с проведением Т-деплеции. Интересен данный вариант трансплантации и тем, что может быть платформой для проведения посттрансплантационных иммунологических воздействий, включая трансфузию донорских лимфоцитов (ТДЛ), NK-клеток, дендритных клеток не только при развитии рецидива, но и для его профилактики у пациентов очень высокого риска. Сама идея использования клеток с целью эрадикации опухолевого клона превосходна. Как было показано итальянской исследовательской группой из Перуджи, мегадозы CD34⁺-клеток обладают не только лучшим потенциалом приживления, но и ветоактивностью, а NK-клетки во многом определяют противоопухолевый иммунитет и наличие несовместимости по KIR-эпиту (killer inhibitor receptor) обуславливает лучший исход при проведении такого вида трансплантаций за

счет снижения частоты рецидивов. Поэтому некоторые центры, например St. Jude Children's Research Hospital (Мемфис, Теннесси), используют для стимуляции доноров комбинацию Г-КСФ и ГМ-КСФ, что позволяет мобилизовать большее число не только стволовых, но и NK-клеток.

Основными недостатками данного вида трансплантаций являются:

- невысокий уровень приживления (71–89%). В исследовании С. Peters и соавт. [23] вероятность неприживления составила 29% при средней дозе трансфузированных CD34⁺-клеток $21,5 \times 10^6/\text{кг}$. В исследовании R. Handgretinger и соавт. [24] сообщается о 20% вероятности неприживления. Важными факторами, влияющими на уровень приживления и достижение полного донорского химеризма, являются доза трансплантированных Т-клеток (более $5 \times 10^4/\text{кг}$) и использование в кондиционировании TOT;

- более высокая частота рецидивов, так как эффективность трансплантации при ОМЛ определяется интенсивностью ТПЛ-эффекта, который генерируется прежде всего прижившимися Т-лимфоцитами с клинической манифестацией РТПХ, частота и степень выраженности которой при проведении гаплотрансплантации невелики;

- высокий уровень ТАС за счет большей вероятности развития инфекционных осложнений и медленной иммунорекогнитуции вследствие проведения Т-деплеции. У детей показатели ТАС несколько ниже в сравнении со взрослыми пациентами, что объясняется лучшей функцией тимуса у детей, более высокими дозами трансплантированных стволовых клеток и Т-лимфоцитов, что приводит к более быстрой иммунорекогнитуции.

До настоящего времени результаты проведения гаплотрансплантаций в педиатрической группе пациентов с ОМЛ немногочисленны и их успех определяется совокупностью факторов, включающих дозу стволовых клеток, уровень Т-деплеции, интенсивность претрансплантационного режима кондиционирования, степень пре- и посттрансплантационной иммуносупрессии. Общая выживаемость детей с ОМЛ разных групп риска после проведения гаплотрансплантаций колеблется от 27 до 71%, что сравнимо с результатами, достигнутыми на большой группе педиатрических пациентов после проведения неродственной трансплантации и трансплантации пуповинной крови.

В течение последних нескольких лет появились данные о проведении у детей с ОМЛ гаплоидентичных трансплантаций с использованием немиелоаблативного режима кондиционирования, что позволяет снизить ТАС в этой группе предлеченных детей, а высокий риск отторжения при проведении данного варианта трансплантации преодолевается трансфузией мегадоз CD34⁺ стволовых клеток, использованием иммуносупрессивных препаратов в посттрансплантационном периоде. РТПХ в большинстве случаев отсутствует, а иммунное восстановление как Т-, так и В-клеточного звена наблюдается уже в ранние сроки. При проведении немиелоаблативного кондиционирования предпочтительным методом селекции является CD3⁺/CB19⁺-негативная селекция, позволяющая сохранить NK-, мезенхимальные (МСК) и дендритные

клетки, определяющие противоопухолевый и репаративный потенциал.

Трансплантация пуповинной крови. Пуповинная кровь — качественно новый источник стволовых клеток, успешно используемый в педиатрической группе пациентов с гематологическими и негематологическими опухолевыми заболеваниями, получил распространение только в последнее десятилетие. Гематопоэтические предшественники были обнаружены в пуповинной крови еще в 1974 г., а первая успешная трансплантация пуповинной крови была проведена в 1988 г. пациенту с анемией Фанкони [25]. В настоящее время в многочисленных банках криорезервировано более 300 000 образцов пуповинной крови.

На основании многочисленных исследований по использованию пуповинной крови можно сделать следующие выводы.

Трансплантация пуповинной крови имеет несколько преимуществ:

- короткое время поиска HLA-совместимой пуповинной крови (в среднем — 13,5 дня);
- меньший риск трансмиссии вирусных инфекций;
- сниженная иммунологическая реактивность, определяющая меньший риск развития острой и хронической РТПХ;
- пролиферативные преимущества, включающие большую скорость клеточного цикла, аутокринную продукцию факторов роста, более длинные теломеры и способность формировать большее количество колоний *ex vivo*.

Недостатками трансплантации пуповинной крови являются:

- повышенный риск отторжения. У детей с ОМЛ высокого риска общая вероятность приживления нейтрофилов составляет лишь 72–78%, причем она колеблется в зависимости от стадии заболевания от 87% при трансплантации в ПР1 или ПР2 до 57% при трансплантации в рецидиве. Общая вероятность приживления тромбоцитов составляет 58%, в ПР1 или ПР2 — 66%, в рецидиве — 39%. Независимыми прогностическими факторами, определяющими большую вероятность приживления и общую выживаемость, являются доза $CD34^+$ -клеток (более $2,6 \times 10^5/\text{кг}$) и наличие только одного HLA-несовместимого локуса [26]. Поэтому образцы пуповинной крови, содержащие меньшее число $CD34^+$ -клеток, признаны непригодными к использованию. Повышение дозы стволовых клеток, что может улучшить показатели приживления и выживаемости, возможно как за счет трансплантации двух единиц пуповинной крови, так и за счет экспансии стволовых клеток *ex vivo* до проведения ТГСК. С этой целью могут быть использованы две методики. В первом случае требуется изоляция $CD34^+$ - и $CD133^+$ -клеток из свежей или размороженной пуповинной крови с последующей ее инкубацией с ростовыми факторами и цитокинами (Г-КСФ, фактор стволовых клеток — SCF, тромбопоэтин), что позволяет увеличить в 56 раз количество ЯСК и в 4 раза — $CD34^+$ -клеток. Альтернативным подходом является культивирование клеток пуповинной крови с компонентами гемопоэтического микроокружения, например с МСК, которые могут быть изолированы из фетальных и взрослых тканей [27]. При использовании данной методики в исследовании I. McNiece и соавт. [28] было про-

демонстрировано 10–20-кратное увеличение количества ЯСК и 16–37-кратное — $CD34^+$ -клеток. Культивированная пуповинная кровь с МСК является предпочтительным в связи с легкостью проведения, получением большего количества ЯСК и, самое главное, — с отсутствием необходимости в проведении позитивной селекции, что ассоциируется с потерей ГСК. Кроме того, котрансплантация МСК не только улучшает приживление $CD34^+$ -клеток, но и снижает риск развития РТПХ за счет иммуносупрессивного эффекта МСК. Подобная стратегия экспансии ГСК открывает новые пути в трансплантации пуповинной крови у подростков и взрослых. Возможность использования нескольких образцов пуповинной крови, один из которых трансплантируется нативным, а другие культивируются с МСК до проведения ТГСК, позволяет получить комбинированный трансплантат, который содержит ГСК, ответственные за отсроченную регенерацию (из неманипулированной пуповинной крови), и ГСК, ответственные за кратковременную регенерацию (при культивировании с МСК). Такая комбинация донорского материала позволяет обеспечить быстрое и долгосрочное приживление.

К недостаткам использования пуповинной крови относится и высокая частота рецидивов в сравнении с таковой при использовании других источников стволовых клеток за счет менее выраженного ТПЛ-эффекта. В то же время при ретроспективном анализе исходов у детей с ОМЛ после трансплантации пуповинной крови, по данным Eurocord Study (2003), отсутствие РТПХ не ассоциировалось с повышенным риском рецидивов, частота которых была сравнима с таковой при трансплантации от неродственного донора. Основным определяющим фактором развития рецидива явилась стадия заболевания: при трансплантации в ПР1 — 10%, в ПР2 — 23%, в рецидиве — 61%. При суммарной 3-летней общей выживаемости 49% безрецидивная составила 42%. Согласно проведенному анализу, не несли прогностической ценности при трансплантации пуповинной крови и три известных прогностических фактора — кариотип, вторичный характер лейкоза, длительность ПР1. Был сделан вывод, что потенциальный противоопухолевый эффект у пациентов с ОМЛ высокого риска не подтверждает гипотезы о недостаточном ТПЛ-эффекте после трансплантации пуповинной крови. Схожий результат был получен и Р.Т. Rubinstein и соавт. [29], сравнившими исход трансплантации неродственной пуповинной крови и костного мозга у детей с ОМЛ: общая и безрецидивная выживаемость при трансплантации HLA-совместимой или HLA-несовместимой по одному локусу неродственной пуповинной крови были идентичны таковым при проведении трансплантации HLA-совместимого неродственного костного мозга при меньшем риске развития острой РТПХ.

Для трансплантаций пуповинной крови характерен и высокий уровень ТАС (до 20%) в первые 100 дней после трансплантации за счет инфекционных осложнений. При повышении дозы трансплантированных ЯСК до $5,2 \times 10^7/\text{кг}$ удается добиться снижения этого показателя до 9%. При сравнении результатов трансплантации пуповинной крови, неродственного костного мозга и Т-деплементированных ПСКК после +100 дня смертность при трансплантации пуповинной крови ниже, чем в группе с Т-деплецией при равной частоте рецидивов.

Таким образом, повышение клеточной дозы, улучшение профилактики и лечения инфекционных осложнений при снижении степени посттрансплантационной иммуносупрессии являются основными путями, улучшающими прогноз у реципиентов пуповинной крови.

Иммунотерапия и ТПЛ-эффект

Хорошо известно, что миелоидные бластные клетки обладают множеством механизмов, приводящих к снижению иммунного ответа, включая снижение экспрессии молекул МНС, секрецию иммуносупрессивных цитокинов, отсутствие костимуляторных молекул, экспрессию цитозинкиназы и т.д. С целью индукции иммунной реактивности при проведении ауто-ТГСК еще в начале 1990-х годов были предприняты попытки использования цитокиновой терапии. Ее целью является достижение лучшего контроля над МРБ за счет активации различных звеньев неспецифического противоопухолевого иммунитета. Первые исследования показали, что рекомбинантный ИЛ-2 может контролировать миелоидные лейкоэмические клетки и что данный подход может быть многообещающим при минимальной токсичности, ограничивающейся лихорадкой и тромбоцитопенией. Несколько позже было показано, что терапия ИЛ-2 способна восстанавливать нарушение функции аутологичных НК-клеток и приводить к ремиссии даже в продвинутых стадиях ОМЛ. Но с течением времени по мере расширения контингента пациентов ажиотаж вокруг использования иммунотерапии ИЛ-2 при проведении аутотрансплантаций несколько уменьшился. Уже на больших группах пациентов было продемонстрировано, что несмотря на высокий биологический ответ рекомбинантный ИЛ-2 имеет ограниченную клиническую активность и его использование само по себе не может рассматриваться как терапевтический метод в посттрансплантационном периоде. Правда, подобный негативный результат может быть связан как с кратковременным использованием ИЛ-2, так и с поздним началом проведения иммунотерапии, в то время как качество иммунной модуляции является критическим для МРБ именно в 1-й месяц после трансплантации. Попытки использования схожих препаратов, таких как гистамин, линомид (roquinimex), несмотря на многообещающие доклинические исследования, показавшие повышение количества и активности НК-клеток на фоне введения препаратов [30], также закончились неудачей, продемонстрировав отсроченную регенерацию тромбоцитов, а при длительном применении — снижение количества и активности НК- и Т-клеток. Этот негативный эффект теоретически может быть объяснен генерацией активированными моноцитами реактивных метаболитов кислорода, которые способны не только ингибировать активацию Т- и НК-клеток, но и приводить к их апоптозу.

Несмотря на отсутствие преимущества при проведении терапии ИЛ-2, поиски механизмов иммунологического воздействия не прекращались, и на сегодняшний день их результаты выглядят многообещающими. Новые стратегии включают не только пассивную иммунотерапию НК-клетками, которая логически очень привлекательна, как при аутологичной, так и при аллогенной трансплантации, но и генерирование длительной иммунологической памяти специфического Т-клеточного ответа. И хотя прямые доказательства спонтанного Т-клеточного ответа при ОМЛ отсутствуют, природа наивного

иммунного ответа, в современном понимании, такова, что мы имеем возможность генерировать его как *in vivo*, так и *in vitro*. В этой связи нельзя не упомянуть о дендритных клетках, являющихся наиболее эффективными антигенпрезентирующими клетками организма. Культивирование дендритных клеток из моноцитов или CD34⁺-предшественников с последующей их активацией специфическими опухолевыми антигенами (опухолевые пептиды, протеины и др.), часто с использованием цитокинов, позволяет добиться синтеза специфических эффекторных Т-клеток. Другим интересным подходом является использование опухолевых пептидов и дендритных клеток для вакцинации *in vivo*, что может улучшить противоопухолевый ответ, хотя проблемой данного подхода остаются частые случаи невозможности изоляции опухолевого антигена. Альтернативной стратегией является соединение опухолевых клеток с дендритными клетками или модулирование функции дендритных клеток за счет использования анти-CD40⁺-антител.

Идентификация уникальных клеточных маркеров, таких как CD44 и CD33, экспрессируемых почти на 90% бластных клеток, и производство конъюгированных с токсинами/радионуклидами специфических антител (например, анти-CD33⁺-калехеамицин иммуноконъюгат) привели к развитию таргетной терапии, обеспечивающей специфическое уничтожение опухолевых клеток.

Однако основным путем эрадикации опухолевого клона в настоящее время считается генерирование ТПЛ-эффекта при проведении аллогенной ТГСК. Сама идея ТПЛ-эффекта была выдвинута еще в 1957 г. D.W.H. Barnes и соавт. [31], которые показали, что у всех мышей с острым лейкозом после проведения миелоаблативного облучения с последующей сингенной трансплантацией развивался рецидив, а у мышей, получивших аллогенный трансплантат и погибших от фатальной РТПХ, при аутопсии не было признаков лейкоза. Из этого исследования было сделано два важных вывода: во-первых, миелоаблативная радиотерапия не ведет к полной эрадикации лейкоэмических клеток, во-вторых, существует антилейкемический иммунный ответ. Именно иммунными механизмами объясняется сниженный риск рецидивов после аллогенной трансплантации в сравнении с аутологичной или сингенной, а также ассоциация между РТПХ и частотой рецидивов. Как известно, использование Т-деплеции у пациентов с ОМЛ, приводя к снижению вероятности развития РТПХ, не влияет на общую выживаемость в связи с повышением частоты рецидивов более чем в 2 раза [32]. Еще одним доказательством существования ТПЛ-эффекта является взаимосвязь между интенсивностью профилактики РТПХ и частотой рецидивов, что подтверждает важность ранней посттрансплантационной иммуносупрессии в контроле рецидивов и определяет различный подход к выбору донора, источника стволовых клеток, интенсивности кондиционирования в зависимости от степени риска развития рецидива у пациента [33].

Результаты проведения ТДЛ показали, что они являются дополнительным терапевтическим методом, способным обеспечить ПР и подтверждающим наличие ТПЛ-эффекта. Использование профилактических ТДЛ имеет целью лечение основного заболевания на уровне МРБ и улучшение иммунной реконституции у реципиентов деплетированного трансплантата. Так как время

проведения профилактических трансфузий является критическим для ТПЛ-эффекта, в некоторых исследовательских центрах первые ТДЛ проводятся в сроки 35–40 дней после трансплантации. К сожалению, потенциал донорских лимфоцитов ограничивается высоким риском развития РТПХ (44%) и цитопении (34%).

Совершенствование современных технологий открывает новое направление исследований в области ТПЛ-эффекта, которое называют «умной» Т-клеточной деплецией. Она включает селективное удаление *in vivo* или *ex vivo* только аллореактивных клеток с целью максимального снижения риска развития РТПХ при сохранении и усилении ТПЛ-эффекта, улучшения приживления и иммунореактивности. Аллореактивные клетки могут быть дезактивированы или удалены с помощью магнитных антител к маркерам активации, иммунотоксичности или ригидности, конъюгированных с анти-CD25⁺-антителом, либо путем блокады Fas/Fas-лиганда и CD40:40-лиганда или B7:CD28. Альтернативным подходом является проведение трансдукции ретровирусного вектора с тимидинкиназой-суицидным геном в донорские лимфоциты до трансфузии. В последующем эти клетки могут быть элиминированы *in vivo* путем введения терапевтических доз ганцикловира. Проблемой подобного подхода остается невозможность использования ганцикловира в терапии цитомегаловирусной инфекции и невозможность исключения иммуногенности данного продукта.

С целью генетической модификации бластных клеток группой King's College Hospital из Лондона была предложена трансдукция аденоассоциированных генов, кодирующих ИЛ-12 (или ИЛ-2) и CD80, так называемый tAML. Использование ИЛ-12, способного генерировать ТПЛ-эффект независимо от РТПХ за счет повышения Th1-цитотоксического ответа, и интерферона- α в качестве поддерживающей терапии приводит к индукции специфической лейкоэмической цитотоксичности и снижению частоты рецидивов.

В настоящее время исследуются специфические опухолевые антигены, способные стимулировать генерацию неаллореактивных лейкоцито-специфических цитотоксических Т-клеток, в связи с чем исследование антигенов минорной гистосовместимости становится очень актуальным.

Терапия рецидивов после проведения трансплантации

Рецидивы ОМЛ после проведения трансплантации были и остаются основной причиной неудач. Для их лечения может быть проведена высокодозная полихимиотерапия, имеющая целью редуцировать количество лейкоэмических клеток, с последующей повторной аллогенной трансплантацией, которая является единственным оправданным вариантом терапии в данной ситуации, или при низком бластозе — альтернирующие курсы полихимиотерапии в сочетании с иммуномодулирующей терапией (ТДЛ, терапия цитокинами, моноклональными антителами). Широко используемая в настоящее время в качестве реиндукции комбинация обладающих синергичным эффектом citarabина, флударабина, идарубина в сочетании с Г-КСФ (FLAG-режим) способна индуцировать повторную ремиссию у подвергнутых трансплантации пациентов с ОМЛ от 35 до 47%, хотя 5-летняя общая выживаемость при проведении повторной трансплантации редко превышает 30–38%. Это связано в первую очередь с высокой ТАС при проведении интенсив-

ной индукционной терапии (от 9 до 50%), особенно у пациентов после алло-ТГСК, и последующей трансплантации (36–50%). Хотя, как было показано исследовательской группой из Сизтла, у пациентов до 10 лет повторная трансплантация может хорошо переноситься без высокой токсичности, что связано с биологическими различиями, определяемыми возрастом. При этом у пациентов, которым первоначально была проведена аутологичная трансплантация, общая выживаемость выше (64 против 36%), как и у пациентов, которым ТГСК была проведена в ремиссии (68 против 22%). При проведении же трансплантации или ТДЛ в рецидиве повторной ремиссии достигают не более 10% пациентов. Благоприятными прогностическими факторами при проведении повторной трансплантации являются сроки рецидива (более 12 мес после первой трансплантации), рецидив после аутологичной трансплантации, полнота ремиссии перед повторной трансплантацией и использование режима кондиционирования на основе Bu. Интересно, что исходы экстрамедуллярных и медуллярных рецидивов при проведении повторной ТГСК достоверно не различаются.

В последние годы в качестве одного из терапевтических подходов при рецидивах ОМЛ после ТГСК стали использоваться ТДЛ. В сравнении с хроническим миелолейкозом, при котором ТДЛ могут индуцировать повторную ремиссию более чем у 80% пациентов, результаты такой терапии при ОМЛ более скромны — частота достижения повторной ремиссии 15–29%. Ограниченная эффективность ТДЛ при ОМЛ может быть обусловлена существованием различных иммунных механизмов, позволяющих лейкоэмическим клеткам избежать ТПЛ-эффекта (сниженная регуляция HLA-молекул, дефекты презентации антигенных пептидов, сниженная экспрессия ко-стимулирующих молекул, секреция лейкоэмическими клетками цитокинов, ингибирующих активацию лимфоцитов, экспрессия лейкоэмическими клетками Fas-лиганда). Другим объяснением меньшей эффективности ТДЛ при ОМЛ является большая скорость пролиферации лейкоэмического клона к моменту рецидива. Так как для того, чтобы ТПЛ-эффект при проведении ТДЛ стал клинически значимым, требуется несколько недель или месяцев, пациентам с прогрессирующим заболеванием проводится циторедуктивная химиотерапия до ТДЛ (Chemo-DLI), а последующая ТДЛ приурочена к максимальному снижению уровня лейкоцитов или проводится как консолидирующая терапия в сроки 7–14 дней после химиотерапии. Несмотря на значительную частоту достижения повторной ремиссии (42–63%) [34, 35] общая выживаемость остается предсказуемо низкой — 19–31%, преимущественно за счет экстрамедуллярных рецидивов. Правда, необходимо отметить, что существует лишь несколько проспективных исследований, посвященных эффективности данной стратегии при терапии посттрансплантационных рецидивов ОМЛ. Поэтому до настоящего времени роль подобного подхода в лечении рецидивов после проведения ТГСК остается не вполне ясной.

Заключение

Несмотря на преимущества как аутологичной, так и аллогенной ТГСК в терапии ОМЛ, смертность детей и подростков, особенно при проведении ТГСК в продвинутых стадиях заболевания, остается довольно высокой за счет ТАС и рецидивов. Это доказывает необходимость поиска новых подходов к терапии ОМЛ, таких

как совершенствование режимов кондиционирования, лучшая селекция доноров, проведение посттрансплантационной адоптивной иммунотерапии, совершенствование сопроводительной терапии. Внедрение в практику в последние 10 лет методики молекулярного HLA-типирования уже привело к лучшей селекции неродственных доноров, что обеспечило повышение общей и бессобытийной выживаемости. Достижения в сопроводительной терапии обеспечили снижение уровня инфекционных осложнений и РТПХ: с одной стороны, разработка новых методов диагностики грибковых и вирусных инфекций, внедрение новых антифунгальных и противовирусных препаратов, таких как каспофунгин, микафунгин, вариконазол, сидофавир, лефлунамид, способствовали лучшей профилактике и контролю инфекционных осложнений, с другой стороны, разработка

и использование защитных препаратов, таких как фактор роста кератиноцитов (KGF), субэроиланидгидроксамовая кислота (SAHA), привели к снижению токсического повреждения слизистых оболочек и вследствие этого к редукции острой РТПХ без влияния на ТПЛ-эффект.

Чрезвычайно важными в посттрансплантационном периоде остаются иммунологические методы воздействия, имеющие целью снижение частоты посттрансплантационных рецидивов. Основными путями остаются проведение ТДЛ, в том числе и селективно деплетированных ТДЛ для предупреждения развития РТПХ, и поддерживающей терапии препаратами, направленными против специфических лейкоэмических мутаций, таких как FLT-3, а также разработка и использование специфических вакцин.

Л и т е р а т у р а

- Locatelli F., Labopin M., Ortega J. Factors influencing outcome and incidence of long-term complications in children who underwent autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood* 2003;101:1611—9.
- Thomas X., Auglaret B., Thiebaut A. Improvement of prognosis in refractory and relapsed acute promyelocytic leukemia over recent years: the role of all-trans retinoic acid therapy. *Ann Hematol* 1997;75:195—204.
- Garderet L., Labopin M., Gorin N.C. Hematopoietic stem cell transplantation for de novo acute megakaryocytic leukemia in first complete remission: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2005;105:405—9.
- Swansbury G.J., Lawler S.D., Alimena G. et al. Long-term survival in acute myelogenous leukemia: a second follow-up of the Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;73(1):1—7.
- Ferrant A., Doyen C., Delannoy A. Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance in a prospective study assessing bone marrow transplantation in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1995;15(5):685—90.
- Wheatley K., Burnett A., Gibson B. Optimising consolidation therapy: Four versus five courses SCT versus chemotherapy - preliminary results of MRC AML 12. *Hematol J* 2002;3:159—60.
- Forman S., Schmidt G., Nademanee A. Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9:1570—4.
- Singhal S., Powles R., Henslee-Downey P. Allogeneic transplantation from HLA-matched sibling or partially HLA-mismatched related donors for primary refractory acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:291—5.
- Godder K., Eapen M., Laver J.H. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for children with acute myeloid leukemia in first or second complete remission: a prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2004;18:3798—804.
- Lie S.O., Jonmundson G., Mellander L. A population-based study of 272 children with acute myeloid leukemia treated on two consecutive protocols with different intensity: best outcome in girls, infant and children with Down's syndrome. *Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Br J Haematol* 1996;94(1):82—8.
- Ravindranath Y., Yeager A.M., Chang M.N. et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *Pediatric Oncology Group. N Engl J Med* 1996;334(22):1428—34.
- Woods W.G., Neudorf S., Gold S. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97:56—62.
- Reiffers J., Stoppa A.M., Attal M. et al. Allogeneic versus autologous stem cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: the BGMT 87 study. *Leukemia* 1996;10(12):1874—82.
- Michel G., Leverger G., Leblanc T. et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs aggressive postremission chemotherapy for children with acute myeloid leukemia in first complete remission. A prospective study from the French Society of Pediatric Hematology and Immunology (SHIP). *Bone Marrow Transplant* 1996;17(2):191—6.
- Stevens R.F., Hann I.M., Wheatley K., Gray R.G. Marked improvement in outcome with chemotherapy alone in pediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical research Council's 10 AML trial. *MRC Childhood Leukemia Working Party. Br J Haematol* 1998;101(1):130—40.
- Klingebiel T., Pession A., Paolucci P., Rondelli R. Autologous versus allogeneic BMT in AML: the European experience. Report of EBMT - Pediatric disease Working party. *Bone Marrow Transplant* 1996;18(Suppl 2):49—52.
- Thomas E.D., Buckner C.D., Clift R.A. et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1979;301(11):597—9.
- Srivastava A., Bradstock K.F., Szef J. et al. Busulfan and Melphalan prior to autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993;12(14):323—9.
- Cony-Makhoul P., Marit G., Boiron J.M. et al. Busulfan und melphalan prior autologous transplantation for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1995;16(1):69—70.
- Bacigalupo A. Second EBMT workshop on reduced intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(3):191—5.
- Brenner M.K., Rill D.R., Moen R.C. et al. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 1993;341(8837):85—6.
- Aversa F., Tabilio A., Terenzi A. et al. Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical «three-loci» incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood* 1994;84(11):3948—55.
- Peters C., Matthes-Martin S., Fritsch G. et al. Transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells from HLA-mismatched parental donors in 14 children: evaluation of early monitoring of engraftment. *Leukemia* 1999;13(12):2070—8.

24. Handretinger R., Schumm M., Lang P. et al. Transplantation of megadoses of purified haploidentical stem cells. *Ann NY Acad Sci* 1999;872:351—61; discussion 361—2.

25. Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D. et al. Hematopoietic reconstitution in patient with Fanconi anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321(17):1174—8.

26. Gluckman E., Rocha V., Boyer-Chamard A. et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997;337(6):373—81.

27. Zhang Y., Li C., Jiang X. et al. Human placenta-derived mesenchymal progenitor cells support culture expansion of long-term culture-initiating cells from cord

blood CD34+ cells. *Exp Hematol* 2004;32(7): 657—64.

28. McNiece I., Harrington J., Turney J. et al. Ex vivo expansion of cord blood mononuclear cells on mesenchymal stem cells. *Cytotherapy* 2004;6(4):311—7.

29. Rubinstein P.T., Stevens C.E. Placental blood for bone marrow replacement: the New York Blood Center's program and clinical results. *Blood* 2001;98:814a; abstr 3382.

30. Kalland T., Alm G., Stalhandshe T. Augmentations of mouse natural killer cell activity by LS 2626, a new immunomodulator. *J Immunol* 1985;134(6):3956—61.

31. Barnes D.W.H., Corp M.J., Loutit J.F. Treatment of murine leukemia with x rays and homologous bone marrow. *BMJ* 1956;ii:626.

32. Marmont A.M., Horowitz M.M., Gale R.P. et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood*

1991;78(8):2120—30.

33. Weaver C.H., Clift R.A., Deeg H.J. et al. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on relapse in patients transplanted for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(6):885—93.

34. Choi S.J., Lee J.H., Kim S. et al. Treatment of relapse acute myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a high incidence of isolated extramedullary relapse. *Leukemia* 2004;18(11):1789—97.

35. Levine J.E., Braun T., Penza S.L. et al. Prospective trial of chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapse of advanced myeloid malignancies after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2002;20(2):405—12.

ПУПОВИННАЯ КРОВЬ — ИСТОЧНИК СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В.В. Гришина

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, источники стволовых клеток, пуповинная кровь

В последние годы для лечения злокачественных новообразований (как солидных, так и гематологических) и ряда неопухолевых заболеваний (наследственные болезни, болезни обмена, системные заболевания соединительной ткани) стали достаточно широко использоваться сверхинтенсивные курсы химиотерапии (высокодозная химиотерапия) с последующим восстановлением кроветворения трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

ГСК для трансплантации могут быть получены у одной-двойной близнеца (сингенная трансплантация), родственного или неродственного донора, совместимого по основным антигенам HLA (аллогенная трансплантация), или у самого больного (аутологичная трансплантация). До недавнего времени во всех вышеперечисленных случаях ГСК получали из костного мозга (КМ) и/или периферической крови (ПК) [1], однако данные методики не лишены существенных недостатков. В связи с риском развития смертельно опасной реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при проведении аллогенной трансплантации необходимо наличие HLA-совместимого донора. В этом отношении идеальными донорами ГСК являются HLA-идентичные доноры-близнецы. Такая возможность имеется лишь у единичных больных. Совместимого по основным локусам HLA-системы родственного донора имеют лишь 30—40% больных, а подбор неродственного донора еще более ограничен. В Европе и США созданы регистры добровольных HLA-типированных доноров КМ для лечения больных, нуждающихся в трансплантации. Несмотря на увеличивающееся число зарегистрированных доноров КМ, которое составляет более 8 млн во всем мире, некоторым пациентам невозможно подобрать донора для трансплантации в связи с чрезвычайным полиморфизмом системы HLA [2]. Только 1/3 больных, нуждающихся в аллотрансплантации, возможно подобрать неродственного донора [3]. Для этнических меньшинств вероятность нахождения HLA-совместимого неродственного донора чрезвычайно мала — менее 10% [4]. Поиск донора представляет собой дли-

тельный процесс, и иногда, в случае агрессивного течения опухолевого процесса, пациент не доживает до трансплантации.

Для больных, у которых нет гистосовместимого донора, возможной альтернативой является аутологичная трансплантация КМ и периферических стволовых клеток. Использование аутологичных ГСК, полученных в период уже существующей болезни, несет в себе потенциальную опасность — возможную контаминацию опухолевыми клетками при ретрансфузии. Кроме того, отсутствует реакция «трансплантат против опухоли», что делает малоэффективным использование аутоотрансплантата при ряде опухолей. Вышеупомянутые трудности и ограничения использования ГСК, полученных из КМ и ПК, диктуют необходимость поиска новых источников гемопоэтических стволовых клеток, пригодных для проведения трансплантации.

В настоящее время значительно возрос интерес к пуповинной крови как к альтернативному источнику репопулирующих ГСК [4, 5]. Данные клинических исследований на сегодняшний день показали, что пуповинную кровь можно эффективно использовать для трансплантации после проведения высокодозной химиотерапии по поводу многих тяжелых заболеваний крови и наследственных нарушений метаболизма [5—7].

Уже в 1970-е годы было показано, что пуповинная кровь содержит намного больше клеток-предшественников кроветворения, чем обычная кровь детей и взрослых [5], а уже в начале 1980-х годов были успешно проведены первые экспериментальные трансплантации пуповинной крови у животных [8].

Первая трансплантация ГСК, полученных из пуповинной крови сестры (сблинга), была произведена в 1988 г. шестилетнему ребенку, страдающему анемией Фанкони [9]. В 1993 г. была осуществлена первая успешная трансплантация пуповинной крови от неродственного донора [10]. К настоящему времени по всему миру произведено более 5000 неродственных и около 400 родственных трансплантаций ГСК пуповинной крови как детям, так и взрослым.

В литературе в основном приводятся данные о проведенных аллогенных трансплантациях [11]. Аутологичную транс-

плантацию ГСК пуповинной крови некоторые авторы рассматривают лишь как теоретически возможную [5]. Однако уже существуют единичные клинические наблюдения об эффективном ее применении [12]. По мнению большинства авторов [7, 13], заготовка и хранение ГСК пуповинной крови непосредственно для самого донора является обоснованной при наличииотягощенного семейного анамнеза (онкологические заболевания и болезни кроветворной системы, иммунные и обменные нарушения).

На сегодняшний день трансплантация клеток пуповинной крови была произведена пациентам с самыми различными заболеваниями опухолевой и неопухолевой природы [14]:

- лейкозами (острыми и хроническими);
- миелодиспластическим синдромом;
- миеломной болезнью;
- неходжкинской лимфомой;
- болезнью Ходжкина;
- нейробластомой, ретибластомой;
- липосаркомой;
- апластической анемией;
- врожденными анемиями Фанкони и Даймонда — Блекфена;

— некоторыми врожденными заболеваниями (дефицит адгезии лейкоцитов; синдром Бара, или синдром атаксии — телеангиэктазии; болезнь Понтера, или уропорфирия эритропоэтическая; синдром Харлера — форма мукополисахаридоза; талассемии.

В России, по данным литературы, выполнено 6 трансплантаций пуповинной крови детям в возрасте от 2 до 14 лет с диагнозами [15]: хронический миелолейкоз (2), анемия Фанкони (3), острый недифференцированный лейкоз (1). Приживление трансплантата было зарегистрировано у всех больных (13–38-й день). Развитие острой РТПХ отмечено в пяти случаях, хронической — в двух. В настоящее время 4 из 6 больных живы и находятся в ремиссии основного заболевания.

В НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН была выполнена комбинация двух последовательных аллогенных родственных трансплантаций (пуповинной крови и ГСК ПК) ребенку с нейробластомой IV стадии [16].

По данным Еврорекорда (Eurocord — международный регистр), наиболее часто выполняются аллогенные неродственные трансплантации пуповинной крови [2]. Большинство пациентов составляют дети, но число взрослых пациентов с каждым годом увеличивается.

При проведении трансплантаций пуповинной крови детям от близкородственных доноров общая выживаемость за 1 год составила 64%, болезнь «трансплантат против хозяина» 0–I степени выявлена в 24% случаев и II–IV степени — в 7% случаев, приживление нейтрофилов (количество нейтрофилов в ПК пациента более $5 \times 10^9/\text{л}$) происходило в среднем на 28-й день (8–49-й день), приживление тромбоцитов (количество тромбоцитов в ПК пациента более $5 \times 10^{10}/\text{л}$) происходило в среднем на 48-й день (4–180-й день).

При проведении трансплантаций пуповинной крови детям от неродственных доноров общая выживаемость за 1 год составила $48 \pm 6\%$, болезнь «трансплантат против хозяина» 0–I степени выявлена в 38% случаев, II–IV степени — в 37%, приживление нейтрофилов происходило в среднем на 29-й день (10–60-й день).

При проведении трансплантаций пуповинной крови взрослым от неродственных доноров (в настоящее время информация о трансплантациях пуповинной крови взрослым крайне неоднородна и касается больных с совершенно различными заболеваниями) болезнь «трансплантат против хозяина» выявлена у 44 человек из 108 (степень 0–I) и у 43 человек из 108 (степень II–IV), приживление нейтрофилов происходило в среднем на 32-й день (13–57-й день), тромбоцитов — на 129-й день (26–176-й день).

Средний срок восстановления гранулоцитопоеза при трансплантации пуповинной крови и ГСК ПК различается и составляет 28 и 15 дней соответственно. Еще более значительные различия выявляются при сравнении сроков восстановления тромбоцитопоеза (48 и 16 дней соответственно). Из приведен-

ных данных видно, что при трансплантации пуповинной крови происходит значительно более позднее приживление трансплантата, чем при использовании стандартных источников ГСК (КМ, ГСК ПК). При родственной трансплантации пуповинной крови взрослым смертность через 180 дней выше, чем при родственной трансплантации детям (56 и 38% соответственно), что обусловлено недостаточным количеством ядросодержащих клеток на 1 кг массы тела реципиента [11]. Для решения проблемы малого количества клеток в настоящее время клиницистами изучается эффективность трансплантации нескольких единиц пуповинной крови взрослым пациентам [17].

Однако использование пуповинной крови для трансплантации имеет ряд преимуществ по сравнению с другими источниками ГСК [4, 18], а именно:

- сбор пуповинной крови — безопасная, технически легко выполняемая процедура, не представляющая угрозы для здоровья матери или новорожденного (донора) и не требующая анестезии при сборе [19];
- замороженные образцы пуповинной крови, находящиеся в банках крови, уже тестируемые и типированные по HLA-системе, могут быть сразу использованы для трансплантации. Таким образом исключаются задержки, возникающие при поиске, сборе и типировании КМ донора, которые могут быть фатальными для больных злокачественными заболеваниями крови [20];
- увеличивается вероятность нахождения редких HLA-типов трансплантатов для этнических меньшинств [21];
- значительно снижается риск передачи некоторых латентных инфекций, передаваемых трансмиссивным путем, поскольку вероятность их нахождения в пуповинной крови значительно ниже, чем в крови взрослых [20];

— частота развития и тяжесть течения болезни «трансплантат против хозяина» при трансплантации ГСК пуповинной крови ниже, чем при трансплантации КМ [7];

— выявлена большая возможность (по сравнению с КМ) использования не полностью совместимых по HLA-системе трансплантатов (болезнь «трансплантат против хозяина» вызывается реакцией Т-клеток в трансплантате на HLA-антигены реципиента; незрелые лимфоциты в пуповинной крови не могут осуществить эту реакцию) [2, 20].

Недостатками пуповинной крови можно считать:

- больший, чем при использовании КМ, потенциальный риск передачи генетической болезни [21];
- замедленное приживление трансплантата;
- малое количество ГСК, получаемых при единичной заготовке;
- невозможность повторного сбора.

По мнению специалистов, в клинической практике, где для поиска донора время является критическим показателем, а подбор трансплантата, полностью совпадающего по HLA-системе, затруднителен, пуповинную кровь можно использовать как наиболее предпочтительный источник ГСК [22].

Успешный исход трансплантации ГСК пуповинной крови зависит от количества ядросодержащих клеток, приходящихся на 1 кг массы тела реципиента, и от степени совместимости по HLA-системе.

В своей работе V. Rocha и соавт. [23] дали рекомендации по использованию стволовых клеток пуповинной крови:

- наилучшие результаты достигаются, когда трансплантация осуществляется на ранней стадии заболевания;
- основными критериями при выборе образцов пуповинной крови должно быть количество собранных клеток, совместимость ABO, совместимость HLA.

Сбор пуповинной крови

До начала сбора пуповинной крови беременная должна дать информированное согласие на сбор и хранение пуповинной крови ее новорожденного ребенка. Тщательно изучается соматический, акушерско-гинекологический и семейный анамнез у беременной для выявления возможных генетических нарушений и инфекционных заболеваний, передающихся гематоген-

ным путем [5]. По международным стандартам каждую беременную обязательно обследуют на носительство HBS-Ag, наличие антител к возбудителям гепатита С, ВИЧ-инфекции, сифилиса, Т-клеточного лейкоза человека и цитомегаловирусной инфекции. В то же время в России согласно приказу МЗ № 325 обязательным является лишь обследование беременной на гепатиты и ВИЧ-инфекцию, а вышеуказанные тесты рекомендовано проводить непосредственно из проб образцов пуповинной крови. По мнению некоторых исследователей, для выявления инфекционных заболеваний следует производить исследование крови беременной, а не самой пуповинной крови. Это обосновано тем, что, во-первых, применяемые современные тесты основаны на выявлении антител к возбудителям, а антитела матери не проникают через плаценту, и исследование пуповинной крови может дать ложно отрицательный результат, во-вторых, использование пуповинной крови для тестирования уменьшает объем пуповинной крови, пригодный для трансплантации [5]. При выявлении положительных серологических реакций у беременной сбор пуповинной крови противопоказан.

Из-за увеличения риска бактериального обсеменения пуповинной крови не рекомендуется также производить ее эксфузию при наличии любого инфекционно-септического заболевания роженицы [24].

Методы забора пуповинной крови

Сбор пуповинной крови осуществляется после рождения ребенка и отделения его от последа (перевязка и пересечение пуповины) путем пункции пупочной вены (плацентарной части) [18]. Следует отметить, что при кесаревом сечении забор пуповинной крови следует осуществлять незамедлительно. Это связано с тем, что во время операции при ручном отделении плаценты от слизистой матки нередко происходит массивное повреждение маточной поверхности последа, что запускает механизм массивного внутрисосудистого свертывания крови. В таких случаях пуповинная кровь может свернуться еще до начала эксфузии [24].

Существуют закрытый и открытый способы заготовки пуповинной крови [5]. При открытом способе сбор пуповинной крови осуществляется в контейнер, антикоагулянт в который добавляют вручную непосредственно перед эксфузией, что увеличивает риск микробной контаминации получаемого материала. При использовании открытого способа сбора пуповинной крови микробная контаминация отмечается в 12,5–30% случаев [4]. В связи с этим в настоящее время в большинстве зарубежных клиник для сбора пуповинной крови используют специальные закрытые трансфузионные системы, содержащие антикоагулянт (гепарин, кислотный-цитрат-декстроза — ACD, цитрат-фосфат-декстроза — CPD или цитрат-фосфат-декстроза-адренин — CPDA) и оснащенные дренажной иглой [4]. Риск микробной контаминации при закрытом способе забора пуповинной крови составляет лишь 3,3% [25].

По данным литературы, объем получаемой пуповинной крови зависит от совокупности факторов, таких как масса тела новорожденного, время пересечения пуповины, срок беременности, длина пуповины [18].

Время наложения зажимов на пуповину после рождения ребенка имеет выраженное влияние на объем получаемой пуповинной крови. F. Bertolini и соавт. [25] показали, что если пуповину клеммируют в течение 30 с после рождения ребенка, то объем собираемой крови в среднем составляет 77 ± 23 мл, а если позже 30 с, то объем получаемой пуповинной крови уменьшается как минимум вдвое. Опыт нескольких учреждений свидетельствует, что пережатие пуповины и забор пуповинной крови во время отхождения плаценты (при этом используется сжимающее действие сокращающихся мышц матки) позволяет забрать больший объем крови (в среднем 90–100 мл), чем пережатие пуповины и забор крови после отхождения плаценты (обычно около 50–60 мл) [26].

По результатам большинства исследователей, редко удается получить более 100 мл пуповинной крови, максимальный же объем пуповинной крови может составить 200 мл [18].

Краткосрочное хранение пуповинной крови

Длительное хранение пуповинной крови осуществляется в специальных банках пуповинной крови, которые сконцентрированы в крупных гематологических или онкологических центрах. В связи с этим актуален вопрос о хранении пуповинной крови до момента ее криоконсервирования или трансплантации (время и температура хранения).

Данные об оптимальном времени хранения пуповинной крови разноречивы, что во многом обусловлено различием в методиках оценки жизнеспособности стволовых клеток. A. Shlebak и соавт. [27] изучали способность клеток пуповины к колониеобразованию (сохранность КОЕ-ГМ и КОЕ-Г) и показали, что время хранения пуповинной крови не должно превышать 9 ч. Однако Н. Врохтеуег и соавт. [8] отмечают, что можно хранить пуповинную кровь при комнатной температуре (22°C) в течение 48–72 ч без существенных потерь стволовых клеток. С. В. Юрасов и соавт. [28] также показали, что при хранении пуповинной крови при 22°C или при 4°C в течение 24–48 ч жизнеспособность клеток принципиально не снижалась и составляла 92 и 88% соответственно. При хранении образцов крови в течение 3 сут отмечалось значительное снижение жизнеспособности ядросодержащих клеток. A. Abdel-Mageed и соавт. [22] и W. Hubl и соавт. [29] отмечают, что при хранении пуповинной крови в течение 2–3 сут при комнатной температуре или 4°C прежде всего страдает жизнеспособность гранулоцитов, а не ГСК.

Предварительное исследование пуповинной крови

Согласно международным рекомендациям и приказу МЗ РФ №325, каждый образец пуповинной крови, поступивший в банк, прежде всего оценивается как источник ГСК, пригодный для трансплантации [5]. Для этого производят:

- взвешивание образца, определение объема материала;
- определение группы крови и резус-фактора;
- определение количества ядросодержащих клеток, CD34+;
- HLA-типирование.

Ряд авторов дополнительно рекомендуют определение КОЕ-ГМ [30].

Для безопасной трансплантации клеток пуповинной крови все образцы должны быть исследованы для исключения инфекций, передаваемых гематогенным и половым путем [31]. Для этого осуществляют бактериологическое исследование пуповинной крови, серологическое исследование на ВИЧ-инфекцию, HbsAg, вирусный гепатит С, цитомегаловирус, HTLV-I и -II (Т-клеточный лейкоз человека), сифилис и токсоплазмоз [30].

Некоторые авторы рекомендуют исследовать пуповинную кровь на выявление ряда генетических заболеваний: α -талассемии, серповидноклеточной анемии, дефицита аденозиндезаминазы, агаммаглобулинемии Брутона, болезней Харлера и Понтера.

Оценка потенциала ГСК

Среди клеток-предшественников, содержащихся в пуповинной крови, выделяют стволовые клетки — наиболее незрелые, которые относятся к длительно живущим популяциям клеток и способны поддерживать свою численность за счет пролиферации, а также прогениторные клетки, коротко живущие, которые быстро дифференцируются и дают начало функционально активным клеткам крови и иммунной системы. После трансплантации более близкие к конечной дифференцировке прогениторные клетки отвечают за скорость восстановления гемопоэза, в то время как стволовые клетки ответственны за формирование и поддержание долговременного гемопоэза, сохраняющегося на протяжении всей жизни реципиента [5].

Многие исследователи также отмечают, что пролиферативная способность ГСК пуповинной крови превосходит пролиферативную способность клеток КМ или ПК взрослых [32]. 100-миллилитровая единица пуповинной крови содержит 1/10 числа ядросодержащих клеток (ЯСК) и клеток-предшественников (CD34+), присутствующих в 1000 мл КМ, но поскольку они быстро пролиферируют, стволовые клетки в одной единице пуповинной крови могут воссоздать всю кроветворную систему [33].

В пуповинной крови также определенная роль принадлежит Т-лимфоцитам, имеющим иммунофенотип CD3+. Эти клетки ответственны за развитие РТПХ и оказывают противоопухолевое действие [6]. Но так как Т-лимфоциты пуповинной крови являются незрелыми и продуцируют меньше цитокинов [34], то частота развития и тяжесть течения РТПХ при трансплантации ГСК пуповинной крови ниже, чем при трансплантации КМ [35].

Успешный исход трансплантации ГСК пуповинной крови зависит от количества ЯСК, приходящихся на 1 кг массы тела реципиента. Количество ядросодержащих ГСК на 1 кг массы тела определяет скорость восстановления нейтрофилов и тромбоцитов у реципиента, что имеет принципиальное значение для восстановления защитной и гемостатической функций больного после химиотерапевтической миелоабляции. По данным P. Rubinstein и соавт. [26], благоприятные исходы при аллогенной неродственной инфузии ГСК пуповинной крови отмечались у пациентов, получивших не менее $3,7 \times 10^7$ ЯСК на 1 кг массы тела.

В 2001 г. E. Gluckman показала, что количество ЯСК, необходимое для трансплантации, в экссудате пуповинной крови должно составлять не менее 2×10^7 на 1 кг массы тела реципиента [11]. J. Vargese и J. Wagner [21] предлагают, исходя из последних данных, считать нижним пределом дозу $1,5 \times 10^7$ ЯСК на 1 кг для трансплантации пуповинной крови от неродственного донора, такая же доза может быть применена в случае трансплантации от донора-сбиса.

Количество ГСК CD 34+ при трансплантации пуповинной крови может быть на порядок ниже, чем при использовании ГСК ПК: $1,7-2,3 \times 10^6/\text{кг}$ против $2 \times 10^6/\text{кг}$ [36].

Число КОЕ-ГМ в пуповинной крови примерно $1 \times 10^4/\text{мл}$. Многие исследователи пытались рассчитать гемопоэтический потенциал пуповинной крови. Эти расчеты остаются примерными прикидками, и в конечном итоге единственным доказательством правильности расчетов являются результаты трансплантаций [18].

Выделение стволовых клеток из пуповинной крови

Для уменьшения общего объема крови и удаления эритроцитов и гранулоцитов для криоконсервирования с целью дальнейшего использования клеток как трансплантата ГСК в настоящее время применяют различные методы и вещества для выделения ЯСК из пуповинной крови, такие как:

- седиментация желатином или гидроксипропилкрахмалом (гранулоциты при данном методе не удаляются) [13, 26];
- выделение ЯСК в градиенте плотности на основе фикола или перколлы [13]. Сепарация в градиенте плотности позволяет получить преимущественно мононуклеарные клетки, но приводит к значительным потерям гемопоэтических предшественников (до 30–50%) [37];
- фракционирование пуповинной крови при помощи центрифугирования (эффективен для наиболее свежих образцов) [25, 38];
- лизис эритроцитов хлоридом аммония. Лизис эритроцитов практически не используют в связи с большими объемами рабочего раствора [39].

Недавно в литературе появились данные о результатах использования для фракционирования пуповинной крови специ-

ального сепаратора клеток (Sepax, Biosafe SA., Eysins-s/Nyon, Швейцария). Аппарат практически исключает использование ручного труда, однако доля выделенных ЯСК и удаленных эритроцитов составляет $78,6 \pm 28,6$ и $47,5 \pm 9,1\%$ соответственно [38].

Криоконсервирование ГСК пуповинной крови

Основная цель криоконсервирования пуповинной крови — сохранение жизнеспособности кроветворных клеток при ультранизких температурах для дальнейшего использования как трансплантата ГСК [40]. Этапами криоконсервирования биоматериала являются:

- добавление криопротектора;
- глубокое охлаждение суспензии клеток (замораживание);
- длительное хранение при низких и ультранизких температурах;
- размораживание.

Криоконсервирование стволовых клеток заключается в добавлении ДМСО к клеточной суспензии в финальной концентрации 5–10% и замораживании в среднем на $1-3^\circ\text{C}$ в 1 мин и хранении в жидком азоте или парах жидкого азота [41].

Протоколы криоконсервирования для пуповинной крови в основном базируются на методиках, разработанных для КМ и стволовых клеток ПК.

Максимальное время хранения криоконсервированной пуповинной крови в настоящее время неизвестно, но при устойчивых условиях хранения ГСК, вероятно, останутся жизнеспособными в течение многих десятилетий [4]. Недавние работы E. Broxmeyer и соавт. показали, что после 15 лет хранения в замороженном состоянии стволовые клетки пуповинной крови сохраняют свою пролиферативную активность и поэтому остаются пригодными для трансплантации.

Размораживание стволовых клеток пуповинной крови осуществляется непосредственно перед инфузией при температуре 37°C в водяной бане [5].

Осложнения при трансплантации стволовых клеток пуповинной крови

Ближайшие осложнения:

- инфузионные реакции — реакция больного на криопротектор, продукты распада эритроцитов, не полностью удаленные при сепарации. Проявляются повышением температуры, ознобом, тошнотой, рвотой, тахикардией, затрудненным дыханием и головной болью. Частота этих осложнений существенно снижается при проведении премедикации, включающей антипиретические, антигистаминные и противорвотные препараты;
- острая РТПХ.

Отдаленные осложнения:

- неприживаемость трансплантата;
- хроническая РТПХ.

В целом, пуповинную кровь в настоящее время следует рассматривать как богатый источник ГСК, пригодных для трансплантации. Создание банков замороженной пуповинной крови поможет в решении проблемы поиска подходящего трансплантата и может рассматриваться как форма биологического страхования жизни.

Л и т е р а т у р а

1. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. М., МАКС Пресс; 2002. с. 316–39.
2. Gluckman E., Rocha V. Umbilical cord blood transplantation. In: Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation. NY, Cambridge University Press; 2004. p. 1057–73.
3. Forte K.J. Alternative donor sources in pediatric bone marrow transplantation.

- J Pediatr Oncol Nurs 1997;14(4):213–24.
4. Kurtzberg J. Umbilical Cord Blood Banking and Transplantation. In: C.D. Hillyer et al. (eds). Blood banking and transfusion medicine. 2003. p. 593–8.
5. Scott R., Burger. Umbilical Cord Blood Stem Cells. In: Handbook of transfusion medicine. NY, Academic Press; 2001. p. 171–8.
6. Алексеев И.В., Волюнец М.Д., Владимирская Е.Б. и др. Плацентарная

- кровь: альтернативный источник гемопоэтических стволовых клеток для трансплантации. Создание банков пуповинной крови. Гематол и трансфузиол 1996;41(2):16–8.
7. Rocha V., Cornish J., Sievers E. L. et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. Blood 2001;97:2962–71.
8. Broxmeyer H.E., Kurtzberg J.,

- Gluckman E. et al. Umbilical cord blood hematopoietic stem and repopulating cells in human clinical transplantation. *Blood Cells* 1991;17(2):313—29.
9. Gluckman E., Broxmeyer H.E., Auerbach A.D. et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconis anemia by means of umbilical-cord blood from HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321(17):1174—78.
10. Kurtzberg J., Laughlin M., Graham M.L. et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996;335(3):157—66.
11. Gluckman E., Broxmeyer H.E. Hematopoietic stem-cell transplants using umbilical-cord blood. *N Engl J Med* 2001;344(24):1860—61.
12. Harris D.T. Experience in autologous and allogeneic cord blood banking. *J Hematother* 1996;5(2):123—8.
13. Denning-Kendall P., Donaldson C., Nicol A. et al. Optimal processing of human umbilical cord blood for clinical banking. *Exp Hematol* 1996;24(12):1394—401.
14. Watt S.M., Contreras M. Stem cell medicine: umbilical cord blood and its stem cell potential. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10(3):209—20.
15. Трахтман П.Е., Балашов Д.Н., Щипцина И.П. и др. Использование пуповинной крови при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток у детей со злокачественными и незлокачественными заболеваниями системы крови. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2006;1(1):80—3.
16. Долгополов И.С., Субботина Н.Н., Бояринов В.К. и др. Опыт применения комбинации стволовых клеток пуповинной и периферической крови от частично-совместимых родственных доноров у больного нейробластомой IV стадии. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2006;1(1):78—9.
17. Barker J.N., Weisdorf D.J., DeFor T.E. et al. Transplantation of two partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005;105(3):1343—7.
18. Falkenburg J.H.F., Lim F.T.H. Использование пуповинной крови вместо костного мозга для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *PMЖ* 1996;3(4):24—31.
19. Wall D.A., Winn H.N., Noffsinger J.M., Mueckl K.A. et al. Feasibility of an obstetrician-based cord blood collection network for unrelated donor umbilical cord blood banking. *J Matern Fetal Med* 1997;6(6):320—3.
20. Wall D.A. The case for umbilical cord blood as the unrelated donor hematopoietic stem cell source of choice. *Blood therapies in medicine* 2001;1(3):81—3.
21. Barcer J.N., Wagner J.E. Umbilical cord blood transplantation: current of the art. *Curr Opin Oncol* 2002;14:160—4.
22. Abdel-Mageed A., Rosalio M.L.U., Hutcheson C.E. Effect of temperature variation on cell number, viability and clonogenic potential. *Blood* 1997;90(10):321b (4194).
23. Rocha V., Wagner J.E., Sobocinski K.A. et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources*. *N Engl J Med* 2000;342(25):1846—54.
24. Абдулкадыров К.М. Заготовка, хранение и лабораторное тестирование пуповинной крови. В кн.: К.М. Абдулкадыров. *Гематология. Новейший справочник*. М., Эксмо: 2004. с. 890—901.
25. Bertolini F., Battaglia M., De Iulio C. et al. Placental blood collection: effects on newborns. *Blood* 1995;85(11):3361—2.
26. Rubinstein P., Dobrila L., Rosenfield R.E. et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(22):10119—22.
27. Shlebak A.A., Marley S.B., Roberts I.A. et al. Optimal timing for processing and cryopreservation of umbilical cord haematopoietic stem cells for clinical transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(2):131—36.
28. Юрасов С.В., Владимирская Е.Б., Румянцев А.Г. и др. Выделение гемопоэтических стволовых клеток из пуповинной крови человека для трансплантации. *Гематол и трансфузиол* 1997;42(2):10—5.
29. Hubl W., Iturraspe J., Hutcheson C.E. et al. Effect of storage on stem cell concentration and viability in cord blood. *Blood* 1997;90(10):326b.
30. Tichelli A., Surbek D., Huxol H. et al. [Establishing an umbilical cord blood bank for unrelated allogeneic stem cell transplantation]. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128(42):1598—601.
31. Turner M.L., McClelland D.B., Franklin I.M. Hematopoietic progenitor cell harvesting processing and storage: Global regulation to ensure the quality of products for patients. *Br J Haematol* 1997;99:715—8.
32. Mayani H., Lansdorp P.M. Biology of human umbilical cord blood-derived hematopoietic stem/progenitor cells. *Stem Cells* 1998;16:153—65.
33. Noort W.A., Falkenburg I.H.F. Hematopoietic content of cord blood. In: *Cord blood characteristics. Role in stem cell transplantation*. S.B.A. Cohen, E. Gluckman, A. Madrigal, P. Rubinstein (eds). 2000. p. 13—37.
34. Garderet L., Dulphey N., Douay C. et al. The umbilical cord blood and T cell repertoire: characteristics of a polyclonal and naive but completely formed repertoire. *Blood* 1998;91:340—6.
35. Rocha V., Cornish J., Sievers E. L. et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;97:2962—71.
36. Bradley M.D., Cairo M.S. Cord blood immunology and stem cell transplantation. *Human Immunol* 2005;6:431—46.
37. Broxmeyer H.E., Gordon G.W., Hangoc G. et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3828—32.
38. Zingsem J., Strasser E., Weisbach V. et al. Cord blood processing with an automated and functionally closed system. *Transfusion* 2003;43(6):806—13.
39. Bradley M.D., Cairo M.S. Cord blood immunology and stem cell transplantation. *Human Immunol* 2005;6:431—46.
40. Szer J. Cryopreservation and functional assessment of harvested bone marrow and blood stem cells. In: *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. NY, Cambridge University Press; 2004. p. 450—6.
41. Gee A.P. Bone marrow processing and purging: a practical guide. 1991. p. 332—7.

СИНДРОМ ЛИЗИСА ОПУХОЛИ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Е.Г. Громова, Л.С. Кузнецова
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Ключевые слова: синдром лизиса опухоли, синдром лизиса опухоли, факторы риска, патогенез, клиника, лечение

Синдром лизиса опухоли (СЛО) — сложный патологический процесс, развивающийся в результате спонтанного [1] либо индуцированного противоопухолевым лечением разрушения большого числа быстро пролиферирующих опухолевых клеток с выходом внутриклеточного содержимого в системный кровоток и проявляющийся гиперурикемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и лактацидозом в различных сочетаниях. Нарушения электролитного гомеостаза и бурно развивающаяся острая почечная недостаточность (ОПН) нередко приводят к смерти больных после, казалось бы, успешно проведенного противоопухолевого лечения [2–5]. Летальность, ассоциированная с СЛО, варьирует от 17% [6] до 70% [7].

К развитию СЛО могут приводить различные виды противоопухолевого лечения [8]: химиотерапия (в том числе монотерапия кортикостероидами) [9–11], лучевая терапия [12, 13], эмболизация сосудов [14], радиочастотная абляция [15, 16], применение моноклональных антител [17], интерферона [18, 19], проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток периферической крови [20].

СЛО впервые описан у больных лимфомой Беркитта, умерших внезапно после проведения химиотерапии. Наиболее часто развивается при лечении лимфомы Беркитта [21] (у 42% больных, с клинически значимыми проявлениями — у 6%, [22]) и других лимфом высокой степени злокачественности [23], острых лимфобластных лейкозов, особенно с гиперлейкоцитозом [24, 25], реже — при лечении хронических лейкозов [26]. Описано развитие СЛО у пациентов негематологического профиля: у больных раком желудка [27], мелкоклеточным раком легкого [28], немелкоклеточным раком легкого [29], раком молочной железы [30], раком яичников [31], медуллобластомой с экстрацеребральными метастазами (в печень, медиастинальные лимфатические узлы и костный мозг) [32]. Не обнаружено зависимости развития СЛО от пола, расы и возраста пациентов [33].

Факторы, способствующие развитию СЛО

Бурное высвобождение в кровоток внутриклеточных анионов, катионов, продуктов деградации белков, нуклеиновых кислот при гибели опухолевых клеток возможно при определенном типе опухолевого поражения, предрасположенности и чувствительности опухоли к цитостатическому лечению, высокой скорости клеточного распада.

Наиболее частыми химиотерапевтическими агентами, обуславливающими СЛО, являются флударабин [34], митоксантрон, 6-меркаптопурин, метотрексат [35].

Существенными факторами риска являются ожидаемая высокая чувствительность опухоли к первичному лечению при наличии массивного опухолевого поражения; наличие конгломератов лимфатических узлов; гиперлейкоцитоз при некоторых вариантах острых лейкозов; предшествующая хроническая почечная недостаточность; ОПН, развившаяся после применения нефротоксических препаратов; слабый ответ организма больного на профилактическую гидратацию и попытки форсирования диуреза. В опубликованном в 2006 г. исследовании, основанном на ретроспективном анализе 194 историй болезни, важнейшим предиктором СЛО являются повышенные сывороточные уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевой кислоты и креатинина до начала химиотерапии [36]. Высокий индекс ЛДГ в сочетании с олигурией и гиперфосфатемией является, по мнению некоторых авторов, показанием для превентивного применения экстракорпоральных методов лечения [37].

Патогенез метаболических нарушений при СЛО

Ассоциированные с СЛО нарушения гомеостаза связаны с массивным высвобождением клеточного содержимого и продуктов деградации опухолевых клеток в системный кровоток. Соответственно метаболические изменения включают в себя:

- гиперурикемию;
- азотемию;
- гиперкалиемию;
- гиперфосфатемию;
- вторичную гипокальциемию;
- метаболический ацидоз (часто непропорциональный степени выраженности почечной недостаточности);
- ОПН (как правило, олигоанурическую форму) как результат предшествовавших биохимических поломок.

Гиперурикемия развивается вследствие поступления в кровоток из разрушенных опухолевых клеток большого количества нуклеиновых кислот, которые распадаются до гипоксантина и ксантина, а затем с помощью ксантиноксидазы — до мочевой кислоты. При несоответствии сыровоточных концентраций мочевой кислоты фильтрационным возможностям почек развивается биохимически значимая гиперурикемия, усугубляемая сопутствующим лактацидозом: при pH мочи ниже 5,0–5,4 мочевая кислота практически полностью переходит в нерастворимую в воде форму — моноватриевые ураты, преципитирующие в виде кристаллов в почечной паренхиме, дистальных отделах почечных канальцев, лоханках, мочеточниках. Данный обструктивный механизм является ведущим в формировании мочекишечной нефропатии, нарастающей азотемии, олигоанурической формы ОПН при СЛО.

Гиперкалиемия также является следствием массивного цитолиза и представляет собой одно из наиболее грозных проявлений СЛО, являющееся частой причиной внезапной смерти пациентов вследствие асистолии [38] и требующее немедленной коррекции, в том числе с применением гемодиализа.

Гиперфосфатемия развивается в результате массивного поступления фосфатов из распадающихся опухолевых клеток и характеризуется нарастанием их концентрации в сыровотке крови до 1,45–4,55 ммоль/л и выше [39]. Наиболее опасными осложнениями гиперфосфатемии являются вторичная гипокальциемия и кальцификация тканей вследствие образования нерастворимых комплексов фосфата с кальцием. Повышение уровня фосфора в плазме крови вызывает компенсаторное снижение его реабсорбции в почечных канальцах и повышение его экскреции с мочой, а также уменьшение реабсорбции фосфата в кишечнике вследствие ингибирования α -гидроксирования 25-гидроксиколекальциферола в почках и снижения синтеза кальцитриола. Результатом гиперфосфатурии являются преципитация фосфата кальция в канальцевом отделе нефрона и нефрокальциноз [40, 41], усугубляющий гиперурикемическую обструкцию мочевыводящей системы. Коррекция гиперфосфатемии нередко возможна лишь с помощью экстракорпоральных методов лечения: гемодиализа и веновенозной гемофильтрации [42].

Гипокальциемия при СЛО развивается, как правило, в связи с гиперфосфатемией из-за образования внутрисосудистых и тканевых комплексов кальция с фосфатом и характеризуется уменьшением сыровоточного уровня общего кальция ниже 2,1–2,5 ммоль/л с учетом поправки на концентрацию альбумина плазмы, кислотно-щелочное состояние, назначение анионных нагрузок (цитрата, лактата, оксалата, бикарбоната), трансфузию компонентов крови с ионами цитрата в качестве антикоагулянта и

антикоагулянтную терапию. Некоторые химиотерапевтические препараты, такие как винкристин, вепезид, антибиотики (в том числе аминогликозиды, амфотерицин В), диуретики (фуросемид), могут вызывать гипотиагмизм, которая, снижая секрецию паратиреоидного гормона, также приводит к гипокальциемии.

Критические состояния при гипокальциемии связаны прежде всего с нарушениями в системе автоматизма сердечной мышцы, снижением силы сокращения миокарда, развитием желудочковых аритмий. Нередко эти нарушения рефрактерны к действию препаратов, вовлекающих кальций в механизм действия (β -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов), а сопутствующая патологическому процессу гиперкалиемия значительно повышает риск внезапной смерти.

ОПН при СЛО полиэтиологична [43]. Помимо описанных выше механизмов электролитных нарушений, приводящих к преципитации кристаллов мочевой кислоты и обструктивному нефрокальцинозу, большое значение в формировании ОПН у онкологических больных имеют особенности опухолевой патологии: инфильтрация почек опухолевыми клетками (в том числе при острых лейкозах, протекающих с гиперлейкоцитозом), опухолевая обструктивная нефропатия, лекарственная (токсическая) нефропатия, сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [44].

Клинические проявления СЛО

Своевременная диагностика СЛЮ не всегда возможна ввиду отсутствия специфических клинических симптомов на ранних стадиях его развития, даже при наличии определенных отклонений в лабораторных показателях. Чаще всего видимые признаки СЛЮ развиваются через 48–72 ч после начала лечения, однако в ряде случаев этот период сокращается до 12 и даже 6 ч. Больных беспокоят тошнота, рвота, слабость, усталость, артралгии, потемнение мочи.

Другая группа симптомов связана с особенностями метаболических и электролитных нарушений, патогенетически свойственных СЛЮ:

— со стороны сердечно-сосудистой системы — застойная сердечная недостаточность, нарушения проводимости, гипотензия, на электрокардиограмме — расширение комплекса *QRS* и удлинение интервала *Q-T*, обусловленные гипокальциемией; острые конечные зубцы *T*, желудочковые аритмии, брадикардия и даже внезапная смерть при выраженной гиперкальциемии;

— со стороны нервной системы клиническая картина обусловлена главным образом гипокальциемией — онемение, ощущение покалывания, мышечные судороги и подергивания. Неврологические симптомы могут прогрессировать вплоть до тетании и эпилептиформных припадков, возникающих вследствие снижения порога возбудимости, который лежит в основе «церебральной тетании». Церебральная тетания является результатом генерализованной тетании без потери сознания, прикусывания языка, недержания мочи или послеприпадочной дезориентации во времени и пространстве. У 4—25% здоровых лиц отмечаются положительные симптомы Хвостека и Труссо. При гипокальциемии также могут развиваться психотические симптомы раздражительности, паранойи, депрессии, галлюцинаций, делирия, психоза и синдром органического поражения головного мозга. Гиперфосфатемия также способствует развитию мышечных судорог и тетании. При гиперурикемии и уремии могут отмечаться нарушения сознания вплоть до комы;

— со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, диарея, спастические нарушения в различных отделах кишечника;

— со стороны мочевыделительной системы – ОПН, лакта-
тацидоз;

— со стороны органов зрения — возможен отек диска зрительного нерва, регрессирующий после нормализации уровня кальция. Иногда наблюдается ретробульбарный неврит с односторонней потерей зрения.

Предложенная в 1993 г. K.R. Hande и G.C. Garrow [45] классификация СЛО не учитывает ранних лабораторных и клинических и признаков патологии, настораживающих клинициста и заставляющих интенсифицировать лечебные мероприятия. В опубли-

ликованной в 2004 г. M.S. Cairo и M. Bishop [46] модифицированной классификации СЛО лабораторные ориентиры сформулированы более четко:

— повышение уровня мочевой кислоты — 476 мкмоль/л и выше;

- гиперкалиемиия 6 ммоль/л и выше;

— гиперфосфатемия 2,1 ммоль/л и выше у детей и 1,45 ммоль/л и выше у взрослых;

— гипокальциемия 1,75 ммоль/л и ниже

либо изменение каждого из показателей на 25% от нормальных значений.

Однако и данная классификация не разделяет пациентов группы риска и больных с уже развернутой клинической и лабораторной картиной СЛО, что может быть причиной несвоевременных лечебных воздействий.

Профилактика и лечение СЛО

При наличии перечисленных выше факторов, угрожающих развитием СЛО, профилактические мероприятия должны быть обязательным компонентом лечебной программы.

Основой профилактики является превентивная (за 24–48 ч до начала противоопухолевого лечения) массивная (в англоязычной литературе — «агрессивная») гидратация изотоническими кристаллоидными растворами в объеме не менее 3 л/м² в день и назначение гипотуркемических препаратов (аллопуринол в дозе 100–300 мг/сут). Ориентиром достаточной гидратации является диурез не ниже 100 мл/ч; при отсутствии самостоятельного адекватного почасового диуреза целесообразно применение осмотических и петлевых диуретиков в дозе 0,3–1,0 мг/кг. Адекватная волевическая нагрузка и форсированный диурез позволяют повысить скорость клубочковой фильтрации и увеличить экскрецию мочевой кислоты, фосфатов, калия, снизить риск образования кристаллов мочевой кислоты и преципитацию фосфорно-кальциевых солей в почечных канальцах.

Рекомендуется алкализация крови до достижения pH мочи 7,0 и выше для повышения растворимости уратов и увеличения экскреции их растворимых форм [5]. В то же время при алкалозе увеличивается связывание с альбумином ионизированного кальция, что усугубляет неврологические симптомы гипокальциемии, а ощелачивание мочи облегчает преципитацию фосфатов кальция, особенно в условиях гиперфосфатемии.

Появление минимальных лабораторных признаков (в том числе по отдельным показателям) должно быть сигналом к проведению активных лечебных мероприятий.

Одним из наиболее жизнеугрожающих состояний является гиперкалиемия, поэтому при появлении первых ее признаков должны быть налажены непрерывная регистрация ЭКГ и лабораторный мониторинг, а лечебные мероприятия направлены на увеличение транспорта калия в клетку и усиление экскреции его почками и кишечником:

— назначают прием ионообменных смол: Кауехалате 25—50 г с 50 мл 70% раствора сорбитола внутрь или 50 г Кауехалате в 20% растворе сорбитола — в прямую кишку;

— внутривенно медленно капельно вводят концентрированные (20–40%) растворы глюкозы с инсулином из расчета 1 ЕД инсулина на 4 г глюкозы в объеме 10–20 мл/кг массы тела больного;

— при появлении ЭКГ-признаков гиперкалиемии (в виде остроконечных зубцов Т, расширения комплекса QRS) либо при возникновении желудочковых аритмий и брадикардии — медленное осторожное введение 10–30 мл 10% раствора глюконата кальция, позволяющего быстро (но кратковременно!) купировать нарушения ритма путем стабилизации клеточных мембран миокарда;

— при отсутствии обструктивной нефропатии и гиповолемии показано назначение петлевых диуретиков (фуросемид в эскалирующей дозе 0,5—1—2—3 мг/кг каждые 4—6 ч);

— при отсутствии эффекта от консервативных мероприятий показан экстренный гемодиализ.

Гиперфосфатемия контролируется:

- исключением фосфорсодержащих и назначением фос-

форсвязывающих препаратов: гидроксида алюминия 15–30 мл 4 раза в сутки внутрь;

— при сопутствующей гипокальциемии возможен прием внутрь ацетата или бикарбоната кальция; внутривенное назначение препаратов кальция недопустимо из-за риска преципитации фосфатов кальция;

— при отсутствии эффекта от консервативных мероприятий и повышении уровня сывороточного фосфора более 3,3 ммоль/л ($\geq 10,2$ мг/дл) показан экстренный гемодиализ [35].

Гиперурикемия требует безотлагательного лечения, так как несвоевременная ее коррекция является причиной тяжелой, нередко фатальной ОПН.

Доза таблетированных форм аллопуринола может быть увеличена до 600 и даже 900 мг/сут [35], парентеральной формы (аллоприм) — до 400 мг/м² [47]. При нарушении функции почек со снижением клиренса креатинина до 10 мл/мин доза аллопуринола снижается до 30%. Аллопуринол, являясь аналогом пуринового основания гипоксантина, снижает сывороточный уровень мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы (фермента, ответственного за превращение гипоксантина в ксантин и далее — в мочевую кислоту). Развивающееся благодаря такому механизму действия аллопуринола повышение концентрации ксантинов в плазме и моче иногда способствует отложению плохо растворимого в моче ксантина в почечных канальцах и развитию обструктивной нефропатии и почечной недостаточности [44, 48].

Аллопуринол ингибирует синтез мочевой кислоты, не влияя на уже имеющееся ее количество в сыворотке крови, поэтому содержание мочевой кислоты снижается не ранее 48–72 ч после начала лечения.

Следует учитывать также способность аллопуринола снижать деградацию других пуринов, в частности, 6-меркаптопурина и азатиоприна, в связи с чем рекомендуется уменьшение их дозы на 50–70% [44, 49].

Альтернативный вариант снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови — назначение аналогов уратоксидазы, катализирующей распад мочевой кислоты до аллантаина, хорошо растворимого в воде и, соответственно, быстро выводимого почками. Нерекombинантная уратная оксидаза, полученная из *Aspergillus flavus*, применяется с 1975 г. [50]. С 2001 г. стала успешно применяться рекомбинантная форма уратной оксидазы — разбуриказа [26, 51] в дозе 0,15–0,2 мг/кг внутривенно дважды в сутки в 1-й день, далее однократно в сутки на протяжении 5 дней. Разбуриказа позволяет быстро (в течение 3–4 ч) снизить уровень мочевой кислоты в крови и предотвратить мочекислую нефропатию.

При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий показан гемодиализ.

Экстракорпоральные методы лечения при СЛО

Понимание патогенеза и особенностей метаболических расстройств при СЛО позволяет клиницисту своевременно перейти от традиционных консервативных методов лечения СЛО к экстракорпоральным. Общепринятые экстренные показания к экстракорпоральному лечению:

- анурия/олигурия (< 400 мл/сут);
- концентрация мочевины крови 25 ммоль/л и выше;
- концентрация креатинина крови 600 мкмоль/л и выше или суточный прирост более 100 мкмоль/л;
- гиперкалиемия (6,0 ммоль/л и выше) либо ЭКГ-признаки гиперкалиемии при меньшем содержании ионов калия;
- отек легких, резистентный к диуретикам;
- метаболический ацидоз: снижение pH артериальной крови менее 7,2 или дефицит буферных оснований более 8;
- уремическая энцефалопатия;
- сепсис.

При этом следует учитывать характерные для СЛО лабораторные показатели, традиционно не входящие в алгоритм диагностики ОПН. Так, нарастающий уровень мочевой кислоты (20 мг/дл и выше), фосфора (3,3 ммоль/л или 10,2 мг/дл и выше), особенно в сочетании с гипокальциемией, являются показанием для экстренного гемодиализа [8, 35] даже при отсутствии или меньших значениях общепринятых для ОПН критериев.

Методом выбора в этих случаях является гемодиализ [52, 53], позволяющий за короткое время (2–4 ч) удалить 20–60% низкомолекулярных фракций (в том числе мочевину, мочевую кислоту, креатинин, калий, фосфор и пр.). Учитывая чрезвычайно быстрое нарастание показателей уремии до критических значений, необходимо тщательное соблюдение режима экстракорпорального лечения во избежание развития синдрома «нарушенного равновесия» в случае резкого постдиализного снижения уровней электролитов, мочевой кислоты, мочевины и осмолярности сыворотки крови.

При нестабильности гемодинамических показателей целесообразен выбор в пользу гемофильтрации [42], являющейся гемодинамически более толерантной процедурой. Это связано с технологическими особенностями метода: в отличие от гемодиализа, при котором снижение сывороточных концентраций низкомолекулярных веществ достигается благодаря наличию осмотического градиента между сывороткой крови и диализирующим раствором, гемофильтрация основана на конвекционном способе переноса низко- и средномолекулярных субстанций через полупроницаемую мембрану гемофильтра. Фильтрующаяся в большом объеме (от 1 до 3 объемов общей воды тела за одну процедуру) безбелковая часть сыворотки крови восполняется в экстракорпоральном контуре стерильным полиионным раствором, что фактически моделирует нормальную работу почки и потому значительно лучше переносится больными. Превентивное — до развития декомпенсированных расстройств гомеостаза — применение продолженной вено-венозной гемофильтрации позволяет избежать развития тяжелой ОПН [54].

Одним из наиболее патогномоничных, эффективных и хорошо переносимых пациентами методов экстракорпорального лечения является гемодиализация, технологически сочетающая способы диффузионного и конвекционного массопереноса и позволяющая элиминировать из кровотока низко- и средномолекулярных субстанций (с молекулярной массой от 5 до 50 кД) [55].

Приводим клиническое наблюдение одного из случаев успешного лечения СЛО в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Больная Б., 16 лет, без сопутствующих заболеваний и отклонений лабораторных показателей, поступила в отделение химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с диагнозом: лимфома Беркитта. Через 12 ч после начала индукционной фазы химиотерапии циклофосфаном и винкристином отмечены олигурия, нарастающий декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперкалиемия (6,8 ммоль/л), гипонатриемия (121 ммоль/л), быстро нарастающая азотемия: концентрация мочевины составила 69 ммоль/л, креатинина — 390 мкмоль/л. Спустя еще 2 ч развилась серия судорожных припадков, купирование которых потребовало глубокой седации и проведения искусственной вентиляции. Было принято решение об экстренном проведении экстракорпорального лечения. Проведена 3-часовая гемодиализация с объемом замещения 9 л и ультрафильтрацией (невосполняемым объемом жидкости) 2 л. По завершении процедуры отмечены нормализация показателей кислотно-щелочного состояния и снижение уровней мочевины и креатинина до 26 ммоль/л и 170 мкмоль/л соответственно. В последующие дни интермиттирующие процедуры гемодиализации ($n=3$) и гемодиализа ($n=2$) проводили ежедневно. Через 3 сут отмечено начало восстановления спонтанного диуреза. К 5-м суткам от начала экстракорпорального лечения у больной восстановились адекватное сознание, самостоятельное дыхание, спонтанный диурез. Больная экстубирована, переведена в профильное отделение. Экстракорпоральные процедуры прекращены в связи с полным восстановлением диуреза, нормализацией биохимических показателей и параметров водно-электролитного гомеостаза. В дальнейшем больной продолжена химиотерапия, достигнута ремиссия. При контрольном обследовании во время повторной госпитализации нарушений функции почек не выявлено.

Таким образом, грамотное выявление пациентов группы риска, ранняя диагностика и адекватная интенсивная терапия СЛО позволяют предотвратить или реверсировать жизнеугрожающие состояния и делают возможным продолжение лечения онкологических больных.

Л и т е р а т у р а

1. Basile C., Montanaro A. An exceptional-ly severe hyperuricemia in acute renal failure caused by spontaneous tumor lysis syndrome (TLS). *G Ital Nephrol* 2003;20(5):525–8.
2. Yeung S.C., Lazo-Diaz G., Gagel R.F. Metabolic and endocrine emergencies. In: S.C. Yeung, C.P. Escalante (eds). *Oncologic emergencies*. Hamilton, BC Decker; 2002. p. 103–44.
3. Arrambide K., Toto R.D. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993;13:273–80.
4. Flombaum C.D. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Nephrol* 2000;27:322–34.
5. Jones D.P., Mahmoud H., Chesney R.W. Tumor lysis syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995;9:206–12.
6. Румянцев С.А., Позднякова О.О., Цубек А. и др. Сравнительный анализ причин смертности в детских онкогематологических центрах Австрии и России. Мат. конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». С.-Пб.; 1996. с. 128.
7. Hsu H.H., Chan Y.L., Huanq C.C. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol* 2004;17(1):50–6.
8. Семенова А.И. Гиперкальциемия и синдром распада опухоли. *Практ онкол* 2006;7(2):101–7.
9. Vassban E., Zaina A., Braester A., Manaster J., Horn Y. Acute tumor lysis syndrome induced by high-dose corticosteroids in a patient with chronic lymphatic leukemia. *Ann Hematol* 2001;80(5):314–5.
10. Duzova A., Cetin M., Gümrük F., Yetqin S. Acute tumour lysis syndrome following a single-dose corticosteroid in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Hematol* 2001;66(6):404–7.
11. Loosveld O.J., Schouten H.C., Gaillard C.A., Bligham G.H. Acute tumor lysis syndrome in a patient with acute lymphoblastic leukemia after a single dose of prednisone. *Br J Haematol* 1991;77:122–3.
12. Rostom A.Y., El-Hussainy G., Kandyl A., Allam A. Tumor lysis syndrome following hemibody irradiation for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000;11(10):1349–51.
13. Schiffer N., Cohen A., Lewinski U.H. Severe tumor lysis syndrome following splenic irradiation. *Am J Hematol* 1999;60:75–6.
14. Burney I.A. Acute tumor lysis syndrome after transcatheter chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *South Med J* 1998;91(5):467–70.
15. Barry B.D., Kell M.R., Redmond H.P. Tumor lysis syndrome following endoscopic radiofrequency interstitial thermal ablation of colorectal liver metastases. *Surg Endosc* 2002;16(7):1109. Epub 2002 Apr 9.
16. Lehner S.G., Gould J.E., Saad W.E., Brown D.B. Tumor lysis syndrome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185(5):1307–9.
17. Gersosimo R.J. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 2. *Am J Health Syst* 2003;60(16):1631–41; quiz 1642–3.
18. Fer M.F., Bottino G.C., Scerwin S.A. et al. Atypical tumor lysis syndrome in a patient with T cell lymphoma treated with recombinant leukocyte interferon. *Am J Med* 1984;77(5):953–6.
19. Castro M.P., Van Auker J., Spencer-Cisek P. et al. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Cancer* 1999;85(5):1055–9.
20. Delilliers G.L., Analoro C. Hyperuricemia and bone marrow transplantation. *Contrib Nephrol* 2005;147:105–14.
21. Gerecitano J., Strauss D.J. Treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Expert Rev Contrib Ther* 2006; 6(3):373–81.
22. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Amer J Med* 1993;94:133–9.
23. Abou Mourad J., Taber A., Sbamseddine A. Acute tumor lysis syndrome in large B-cell non-Hodgkin lymphoma induced by steroids and anti-CD 20. *Hematol J* 2003;4:222.
24. Chen S.W., Hwang W.S., Tsao C.J. et al. Hydroxyurea and splenic irradiation-induced tumour lysis syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(6):623–5.
25. Bubala H., Sonts-Jakimczyk D., Szczenanska M. Tumor lysis syndrome in the course of acute lymphoblastic leukemia as the consequence of prednisone monotherapy. *Pol Mercur Lekarski* 2003;15(86):182–4.
26. Hummel M., Buchheidt D., Reiter S. et al. Recurrent chemotherapy-induced tumor lysis syndrome (TLS) with renal failure in a patient with chronic lymphocytic leukemia — successful treatment and prevention of TLS with low-dose rasburicase. *Eur J Haematol* 2005;75(6):518–21.
27. Woo I.S., Kim J.S., Part M.J. et al. Spontaneous acute tumor lysis syndrome with advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2001;16:115–8.
28. Kalemkerian G.P., Darwish B., Varterasian M.L. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 1997;103:363–7.
29. Persons D.A., Garst J., Vollmer R., Crawford J. Tumor lysis syndrome and acute renal failure after treatment of non-small-cell lung carcinoma with combination irinotecan and cisplatin. *Am J Clin Oncol* 1998;21:426–9.
30. Drakos P., Bar-Ziv J., Catane R. Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1994;17:502–5.
31. Bilgrami S.F., Fallon B.G. Tumor lysis syndrome after combination chemotherapy for ovarian cancer. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:521–4.
32. Baeksgaard L., Sorensen J.B. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors — a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51(3):187–92.
33. Locatelli F., Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 2005;147:61–8.
34. Hussain K., Massa J.J., Clouse L.H. Tumor lysis syndrome (TLS) following fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL): case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2003;72(3):212–5.
35. Yeung S.C., Escalante C. Cancer medicine. In: S.C. Yeung, C.P. Escalante (eds). *Oncologic emergencies*. Hamilton, BC Decker; 2003. p.2662–3.
36. Mato A.R., Riccio B.E., Oin L. et al. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma* 2006;47(5):877–83.
37. Kopečna L., Dolezel Z., Osvaldova Z. et al. The analysis of the risks for the development of tumor lysis syndrome in children. *Bratisl Lek Listy* 2002;103(6):206–9.
38. Van Der Klooster J.M., Van Der Wiel H.E., Van Saase J.L., Grootendorst A.F. Asystole during combination chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma: the acute tumor lysis syndrome. *Neth J Med* 2000;56:147–52.
39. Vachvanichsanong P., Maipang M., Dissaneewate P. et al. Severe hyperphosphatemia following acute tumor lysis syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1995;24(1):63–6.
40. Boles J.M., Dutel J.L., Briere J. Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1984;53(11):2425–9.
41. Macher M.A., Loirat C., Pillion G., Maisin A. Acute kidney failure caused by hyperphosphatemia in tumor lysis. *Arch Fr Pediatr* 1988;45(4):271–4.
42. Sacarcan A., Quigley R. Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: the role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 1994;8(3):351–3.
43. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001;38(4 Suppl 10):4–8.
44. Ворожейкина Е.Г., Бирюкова Л.С., Савченко В.Г. Синдром массивного цитолиза опухоли. *Тер арх* 2006;78(7):99–103.
45. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94(2):133–9. Review.
46. Cairo M.S., Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3–11.
47. Feusner J., Farber M.S. Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28:13.
48. Seftel M.D., Briere H., Copland M. et al. Fulminant tumor lysis syndrome in acute myelogenous leukemia with inv(16)(p13;q22). *Eur J Hematol* 2002;69:193–9.
49. Smally R.V., Guaspari A. et al. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol* 2000;18:1758–63.
50. Patte C., Sakiroglu C., Ansoberlo S. et al. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol. *Ann Oncol* 2002;13(5):789–95.
51. Wang L.Y., Shin L.Y., Chang H. Recombinant urate oxidase (rasburicase) for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in patients with hematologic malignancies. *Acta Hematol* 2006;115(1–2):35–8.
52. Schelling J.R., Ghandour F.Z., Strickland T.J., Sedor J.R. Management of tumor lysis syndrome with standard continuous arteriovenous hemodialysis: case report and a review of the literature. *Ren Fail* 1998;20(4):635–44.
53. Rampello E., Fricia T., Malaquarnera M. The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(8):438–47.
54. Saccente S.L., Kohaut E.C., Berkow R.L. Prevention of tumor lysis syndrome using continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 1995;9(5):569–73.
55. Aqha-Razii M., Amyott S.L., Pichette V. et al. Continuous veno-venous hemodiafiltration for the treatment of spontaneous tumor lysis syndrome complicated by acute renal failure and severe hyperuricemia. *Clin Nephrol* 2000;54(1):59–63.

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ ИЗ МИЕЛОИДНЫХ/НК-КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ.

Описание случая и обзор литературы

В.Р. Городецкий^{1,2}, Н.А. Пробатова¹, Н.Н. Тупицын¹, А.М. Ковригина¹, Е.Н. Шолохова¹, М.А. Френкель¹, Т.Т. Кондратьева¹, Л.Ю. Гривцова¹, Е.В. Флейшман¹, А.И. Павловская¹

¹РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, Москва; ²Центральная клиническая больница №2 МПС, Москва

В статье описан редкий случай острого лейкоза из миелоидных/НК-клеток-предшественников (MNKL) у женщины 38 лет. У больной наблюдалось опухолевое поражение костного мозга, лимфатических узлов, печени и селезенки. Число бластов в периферической крови достигало 54%. Бласты отличались цитологическим полиморфизмом. Встречались клетки как с округлой, так и с неправильной формой ядра. Опухолевые клетки были негативны при окрашивании на миелопероксидазу, липиды, неспецифическую эстеразу. Бласты экспрессировали пан-миелоидные маркеры (CD13+, CD33+) и имели иммунологические признаки НК-клеточной дифференцировки (CD16+, CD56+, Perforin+). Клинической особенностью нашего случая было лейкоэмиеподобное поражение печени, сопровождающееся клиникой острого гепатита с развитием печеночно-клеточной недостаточности. В статье также обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики и классификации MNKL.

Ключевые слова: миелоидная/НК-клетка-предшественник, острый лейкоз

MYELOID/NATURAL KILLER CELL PRECURSOR ACUTE LEUKAEMIA. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

V.R. Gorodetsky^{1,2}, N.A. Probatova¹, N.N. Tupitsyn¹, A.M. Kovrigina¹, E.N. Sholokhova¹, M.A. Frenkel¹, T.T. Kondratyeva¹, L.Yu. Grivtsova¹, E.V. Fleishman¹, A.I. Pavlovskaya¹

¹N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow; ²Central Clinical Hospital №2, Ministry of Railway communications, Moscow

We describe a rare case of myeloid/NK cell precursor acute leukemia (MNKL) in a 38-year-old woman. Upon diagnostic examination, a tumor invasion of bone marrow, lymphatic nodes, liver and spleen was found. The proportion of blasts in peripheral blood reached 54%. The blasts were polymorphic, with round or irregularly shaped nuclei. The tumor cells were negative for myeloperoxidase, non-specific esterase, and lipid staining. The blasts not only expressed CD13+ and CD33+ panmyeloid antigens, but also carried the markers of NK-cell differentiation (CD16+, CD56+, Perforin+). The leukemoid infiltration of liver, acute hepatitis and development of liver cell failure were the distinctive features of the described case. The issues pertaining to differential diagnostics and classification of MNKL are also discussed.

Key words: myeloid/NK cell precursor, acute leukemia

Введение

В 1997 г. R. Suzuki и соавт. [1] выделили и охарактеризовали острый лейкоз из миелоидных/НК-клеток-предшественников (myeloid/NK cell precursor acute leukemia, MNKL). Опухолевые клетки по морфологическим характеристикам соответствовали L2 бластам (по FAB-классификации), экспрессировали CD34, CD7, CD56, миелоидные антигены (CD13 и/или CD33) и были негативны при цитохимическом исследовании на миелопероксидазу. Клинической особенностью этого лейкоза было частое вовлечение в опухолевый процесс периферических лимфатических узлов и/или наличие медиастиальной опухолевой массы.

MNKL клеток-предшественников не выделен как самостоятельная нозологическая единица в FAB-классификации. Однако по формальным признакам он удовлетворяет критериям острого миелобластного лейкоза с минимальной дифференцировкой (AML-M0) [2, 3].

С другой стороны, ряд исследователей включили MNKL в группу НК-клеточных опухолей (см. таблицу) [4–7]. Основанием для этого послужило иммунофенотипическое сходство между MNKL бластами и бипотентной Т/НК-клеткой-предшественником. Согласно современным представлениям, НК-клетка (естественный киллер) происходит из гемопоэтической стволовой клетки. В процессе развития она дифференцируется в бипотентную Т/НК-клетку-предшественницу и далее в комми-

тированную НК-клетку-предшественницу (рис. 1) [6, 8–12]. Полагают, что MNKL происходит в результате опухолевой трансформации бипотентной Т/НК-клетки, которая экспрессирует миелоидные антигены. Однако прямых доказательств возможности дифференцировки MNKL бласта в зрелые НК-клетки не получено [5].

В классификации опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей последнего пересмотра (ВОЗ, 2001) MNKL также не был охарактеризован в качестве самостоятельной нозологической единицы. Возможно, что случаи MNKL могли попасть в категорию «агрессивного НК-клеточного лейкоза» [13]. Это предположение основано на том, что агрессивный НК-клеточный лейкоз описан в классификации ВОЗ как опухоль с цитологическим спектром, охватывающим как НК-клетки зрелого вида, так и бласты. Отсутствуют также указания на возможность экспрессии CD13 и/или CD33 клетками агрессивного НК-клеточного лейкоза.

В более поздних классификациях лейкозов [14] и некоторых современных фундаментальных руководствах

Классификация НК-клеточных опухолей (по R. Suzuki [8])

Опухоли из предшественников НК-клеток	Опухоли из зрелых НК-клеток
MNKL	Агрессивный НК-клеточный лейкоз
Бластная НК-клеточная лимфома/лейкемия	Экстранодальная НК-клеточная лимфома назального типа
	Хронический НК-клеточный лимфоцитоз

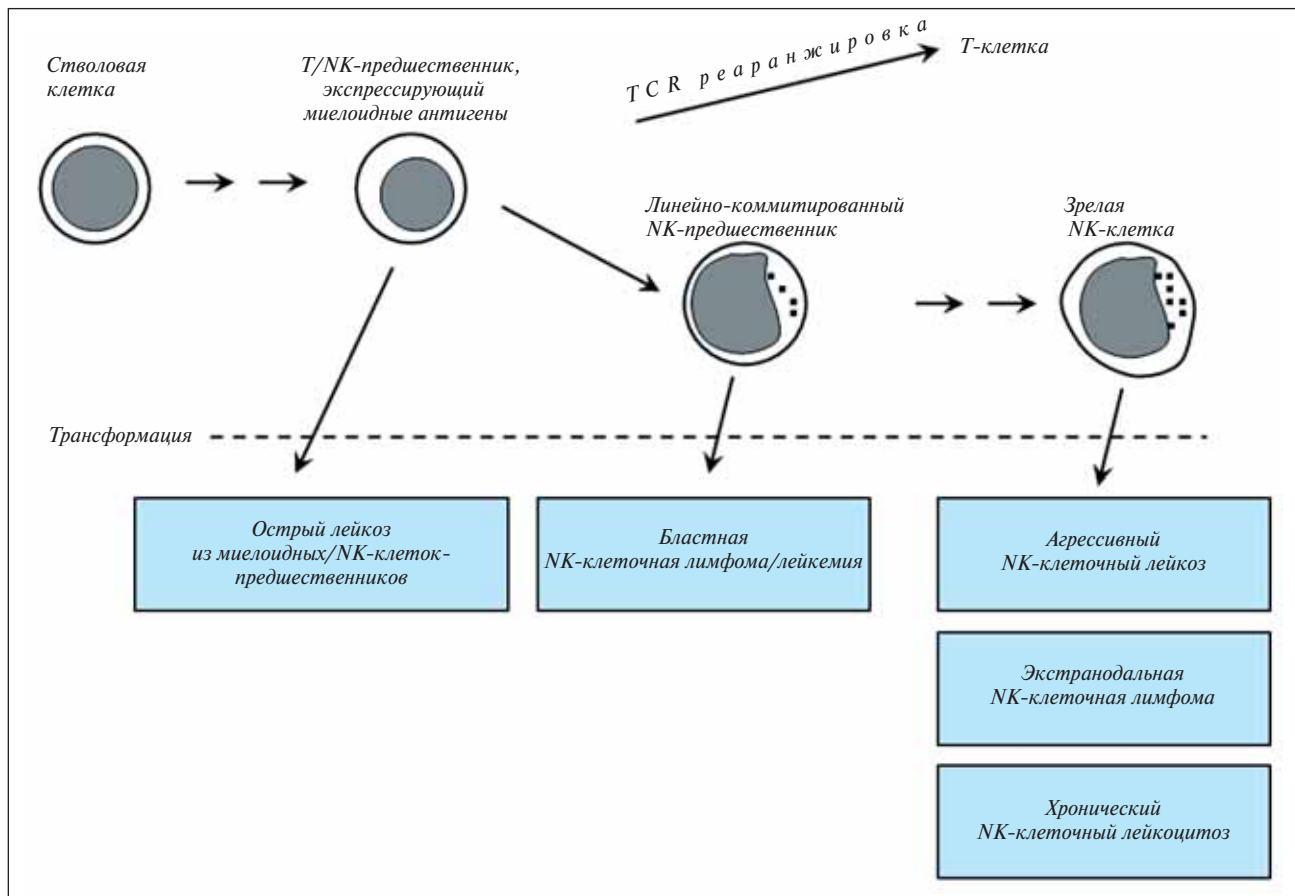


Рис. 1. Схема дифференцировки Т/НК-клеток-предшественников

по гематологии [15, 16] MNKL авторы стали выделять как самостоятельную единицу в группе редких вариантов острых лейкозов.

MNKL является редкой патологией. Немногочисленные сообщения в англоязычной литературе представляют собой описания либо единичных случаев, либо небольших групп больных [7, 17–25]. В отечественной литературе нам не встречались описания этой гематологической опухоли. Ввиду редкости данного варианта лейкоза и трудностей дифференциальной диагностики этой патологии целесообразно представить собственное наблюдение MNKL.

Описание случая

Больная И., 38 лет, была госпитализирована в январе 1998 г. в гематологическое отделение ЦКБ №2 МПС (Мо-

сква). Из анамнеза известно, что с сентября 1997 г. стала отмечать нарастающую слабость, потливость, увеличение шейных лимфатических узлов. В январе 1998 г. — повышение температуры до фебрильных значений (максимум до 40°C), появилась болезненность при глотании. Статус при поступлении: состояние средней тяжести, индекс Карновского 60%. Кожные покровы бледные, единичные геморрагические высыпания на слизистой рта, губах, коже ног. В глотке — явления гнойно-некротической ангины. Пальпируются шейные, надключичные и подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон. Лимфатические узлы размерами до 3,0–4,0 см, безболезненны при пальпации, не спаяны с кожей, сливаются в конгломераты, плотно-эластичной консистенции. Печень, селезенка не увеличены.

Анализ периферической крови: Hb — 80 г/л, эр. — $2500 \times 10^{12}/л$, тр. — $30 \times 10^9/л$, л. — $3,6 \times 10^9/л$, бласты — 54%, лимфоциты — 20%, п/я — 2%, с/я — 24%.

При компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости выявлено увеличение лимфатических узлов передневерхнего средостения (до 2,0 см), подмышечных областей (до 3,0 см), в воротах печени (до 2,0 см), по малой кривизне желудка (до 3,4 см), в брыжейке тонкой кишки (до 1,7 см), забрюшинных лимфатических узлов (до 1,5 см) и очаговое мягкотканное образование в 8-м сегменте левого легкого.

Морфологическое и цитохимическое исследование костного мозга (рис. 2): бласты составляют 90,6%, характеризуются некоторым полиморфизмом. Клетки различаются по размеру, встречаются как макро-, так и мезоформы. Очертания клеток неправильные. Ядерно-цитоплазматическое отношение умеренное. Форма ядер либо округлая, либо неправильная, складчатая. Структура хроматина нежная, в некоторых ядрах определяются 2–3 ну-

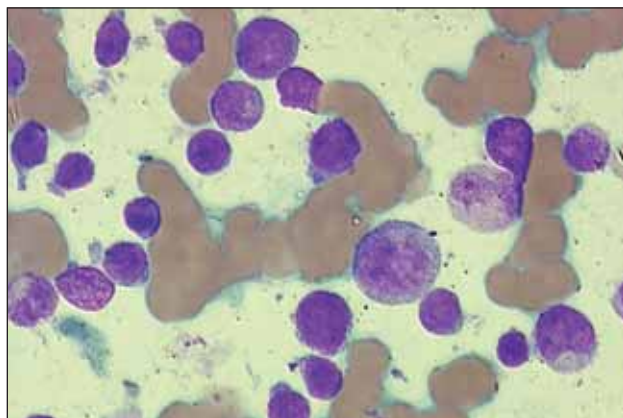


Рис. 2. Опухолевые клетки среди элементов костномозгового кроветворения. Окраска по Романовскому — Гимзе, × 1000

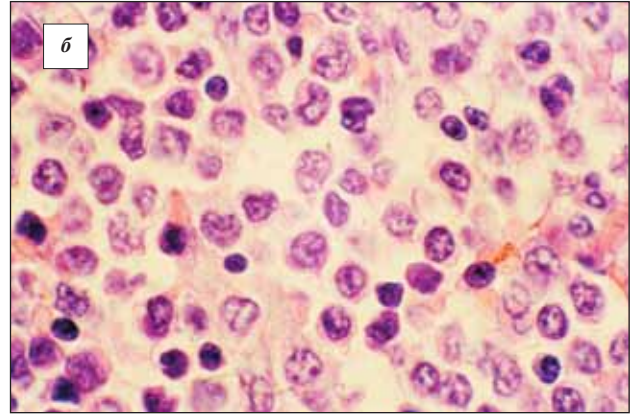
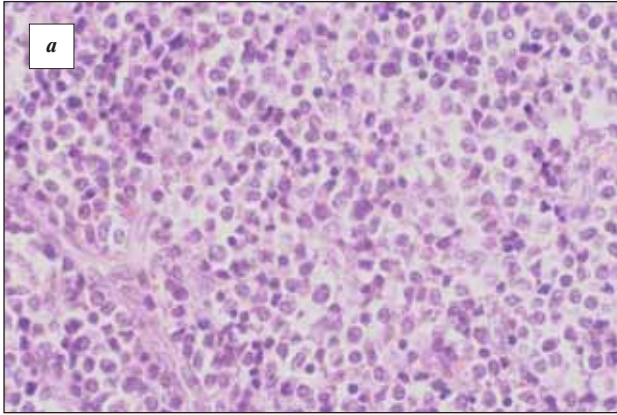


Рис. 3. Лимфатический узел. Диффузное разрастание небольших лимфоидных клеток с округлой и неправильной формой ядер, мелкогранулярным хроматином, мелкими ядрышками, узким ободком цитоплазмы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$ (а), $\times 1000$ (б)

клеолы. Цитоплазма светлая, не содержит включений. Цитохимически в бластах отсутствуют миелопероксидаза, липиды, неспецифическая эстераза. PAS-положительное вещество в диффузной форме выявляется в отдельных клетках (7%). При оценке остаточных ростков гемопоэза обращает на себя внимание выраженная дисплазия элементов гранулоцитарного ряда: встречаются гигантские формы нейтрофилов, псевдопельгеровские формы, в части миелоцитов выражена патологическая зернистость.

Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга: в межбалочных полостях пластинчатой кости гиперклеточный костный мозг с единичными жировыми клетками, массивным диффузным разрастанием клеток небольшой величины с гиперхромным, неправильной формы ядром, широкой «пустой» цитоплазмой. Среди этих клеток встречаются фигуры деления. Нормальная гемопоэтическая ткань редуцирована.

Гистологическое исследование ткани надключичного лимфатического узла (рис. 3): рисунок строения лимфатического узла тотально стерт за счет диффузного разрастания небольших клеток, в 1,5 раза превышающих по размеру малый лимфоцит. Ядра клеток округлой и несколько неправильной формы: с неровными очертаниями, небольшой выемкой, овальные. Хроматин большинства ядер мелкогранулярный, однако имеются ядра и с более плотным хроматином, гиперхромные. Ядрышки мелкие, в количестве 1–2, просматриваются не во всех ядрах. Ободок цитоплазмы неширокий, слабоокисильный, хорошо контурируется. Встречаются фигуры митозов. Вены в опухольной ткани со светлым эндотелием.

Исследование отпечатков биопсии лимфатического узла (рис. 4): опухолевые клетки, преимущественно среднего размера, с бластной структурой хроматина. Часть клеток имеют моноцитоподобный вид. Ядра клеток расположены как центрально, так и эксцентрично. Форма ядер округлая, неправильная, бобовидная, складчатая. Цитоплазма разной степени базофилии, более выраженной по периферии клеток. В части клеток отмечается вакуолизация цитоплазмы. Цитохимически опухолевые клетки были идентичны бластам костного мозга.

Иммунофенотипическое исследование ткани лимфатического узла на свежемороженых срезах: CD13+ (пласты антигенположительных клеток), CD33+ (пласты антигенположительных клеток), CD7+ (слабоположительная реакция большинства клеток), HLA-DR+ (слабоположительная реакция большинства клеток). Опухолевые клетки не экспрессировали CD3 (цитоплазматический и мембранный), CD4, CD5, CD8, CD14, CD19. Исследование NK-антигенов не проводилось. В опухолевой ткани присутствовали отдельные Т-лимфоциты

(CD3+, CD5+, CD4+ или CD8+) и небольшие скопления В-клеток (CD19+, CD20+).

Иммунофенотипическое исследование бластных клеток костного мозга и периферической крови методом проточной цитофлюорометрии: sCD3-, CD4-, CD7+, CD8-, CD10-, CD13+, CD19-, sCD22-, CD33+, CD34-, CD38+, HLA-DR-.

При цитогенетическом исследовании 20 митозов клеток костного мозга и крови (G-band) обнаружен кариотип 48XX, +10, +13, нормальных метафаз не было.

На основании вышеприведенных исследований согласно критериям FAB-классификации был установлен диагноз острого миелобластного лейкоза с минимальной дифференцировкой (M0-вариант).

Вскоре после госпитализации у больной развился острый гепатит с холестатическим компонентом, что не позволило начать цитостатическую терапию. Наблюдалось 20-кратное повышение уровня билирубина (преимущественно за счет конъюгированной фракции), 10-кратное повышение активности трансаминаз, нарастание печеночно-клеточной недостаточности. С целью исключения вирусного гепатита были исследованы HBs-антиген, анти-Hbc core IgM, анти-HAV IgM и анти-HCV, которые были отрицательными. Исследование крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита С, ДНК цитомегаловируса также дало отрицательные результаты. Несмотря на отсутствие антител к EBV (IgM, IgG к ранним белкам вируса Эпштейна – Барр – EBV, IgG), в крови (методом ПЦР) была выявлена ДНК EBV в титре 1:10 (2+).

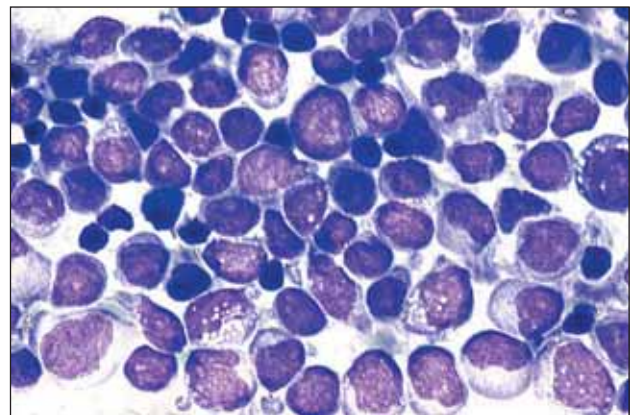


Рис. 4. Отпечаток лимфатического узла. Опухолевые клетки преимущественно среднего размера, с бластной структурой хроматина, часть из них — моноцитоподобного вида

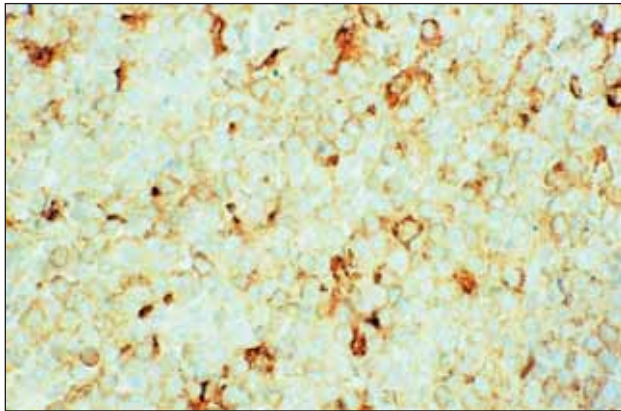


Рис. 5. Лимфатический узел. Экспрессия опухолевыми клетками CD16 (мембранная реакция). Авидин-биотин-пероксидазный метод, $\times 400$

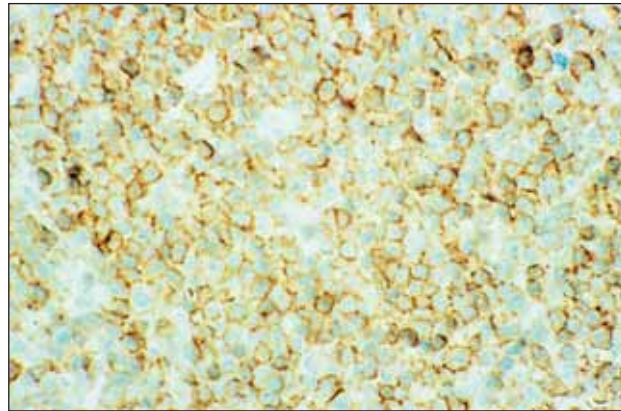


Рис. 6. Лимфатический узел. Экспрессия опухолевыми клетками Perforin (гранулярная реакция). Авидин-биотин-пероксидазный метод, $\times 400$

Больная умерла через 1 мес после госпитализации от сепсиса.

При исследовании секционного материала в печени по ходу порталных трактов и в красной пульпе селезенки обнаружены инфильтраты из опухолевых клеток.

Ввиду необычности клинической картины (генерализованное поражение лимфатических узлов) в 2006 г. было проведено иммуногистохимическое исследование лимфатического узла на парафиновых срезах с помощью авидин-биотин-пероксидазного метода (по стандартной методике). При реакции с антителами: к антигенам естественных киллеров CD56+ (слабая мономорфная реакция в большинстве опухолевых клеток), CD16+ (до 20% опухолевых клеток; рис. 5), CD57+ (в единичных клетках); к цитолитическим белкам: Perforin (позитивная гранулярная реакция в большей части клеток; рис. 6), Granzyme B (позитивен в отдельных клетках). Латентный мембранный протеин EBV (LMP1 EBV) был выявлен в большинстве опухолевых клеток (в виде цитоплазматической реакции); миелопероксидаза была позитивна в отдельных опухолевых клетках. Опухолевые клетки были CD3(ε клон)-, CD4-, CD5-, CD7+ (до 20% опухолевых клеток), CD10-, CD34-, CD43+, CD45-, CD68-, CD79α-, CD117-, TCR(клон βF1)-, TdT-, HLA-DR+. Среди опухолевого инфильтрата определялись дискретно расположенные немногочисленные B(CD20+) и T(CD3+) лимфоциты.

Таким образом, на основании критериев, предложенных R.Suzuki с соавт.[1], диагноз ретроспективно был изменен на MNKL.

Обсуждение

Группа заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз MNKL, включает в себя бластную NK-клеточную лимфому/лейкемию, В-клеточную лимфобластную лейкемию/лимфобластную лимфому (B-ALL/LBL), Т-клеточную лимфобластную лейкемию/лимфобластную лимфому (Т-ALL/LBL) и острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой (M0-вариант; AML-M0).

Бластная NK-клеточная лимфома/лейкемия представляет собой опухоль из бластных клеток с иммунофенотипом sCD3-, CD4+/-, CD56+, миелоидные антигены (CD13 и CD33)-, В-клеточные антигены (CD19 и CD20)-. Опухоль поражает кожу, костный мозг, лимфатические узлы [5, 6, 8, 26, 27]. Отличие бластной NK-клеточной лимфомы/лейкемии от MNKL основано, в первую очередь, на иммунофенотипических различиях опухолевых клеток и на некоторых клинических особенностях этих нозологий. Поражение кожи считается характерным для бластной NK-клеточной лимфомы/лейкемии (64–67%

случаев) и часто выступает в качестве первого проявления болезни [5, 6, 26], в то время как при MNKL вовлечение кожи наблюдалось только в 10–13% случаев [5, 6]. Опухолевые клетки бластной NK-клеточной лимфомы/лейкемии, в отличие от бластов MNKL, не экспрессируют миелоидные маркеры CD13 и CD33. Экспрессия CD4 наблюдается в 62% случаев бластной NK-клеточной лимфомы/лейкемии и лишь в 13% случаев MNKL [6].

Дифференциальный диагноз Т-ALL/LBL и В-ALL/LBL и MNKL основан на иммунофенотипических различиях опухолевых клеток.

Опухолевые клетки В-ALL/LBL экспрессируют, в отличие от бластов MNKL, В-клеточные антигены: CD19+, CD79α+, CD22+, CD10+/- [28, 29]. В литературе нам не встретились данные об экспрессии CD56 опухолевыми клетками В-ALL/LBL.

Опухолевые клетки Т-ALL/LBL экспрессируют, в отличие от бластов MNKL, мембранный CD3 и часто CD5 позитивны [30, 31]. Экспрессия CD56 нехарактерна для Т-ALL/LBL. В литературе нам встретился единственный случай CD56+ Т-ALL [32]. Случай CD56+ Т-LBL, описанный R. Ichinohasama и соавт. [23], впоследствии на основании совокупности клинико-иммуноморфологических данных был охарактеризован как MNKL [6].

В описанном нами случае опухолевые клетки не экспрессировали Т-клеточные маркеры (sCD3, CD5) и В-клеточные маркеры (CD19, CD79α, CD22) и, таким образом, не могли быть отнесены к бластам с Т- или В-клеточной дифференцировкой. Наряду с этим наличие миелоидных маркеров на опухолевых бластах, отсутствие экспрессии CD4 и кожных поражений противоречило диагнозу бластной NK-клеточной лимфомы/лейкемии.

Значительные трудности возникают при проведении дифференциального диагноза между MNKL и AML-M0. Оба лейкоза происходят из ранних, близких по морфологии и иммунофенотипу клеток. Отсутствие цитохимически выявляемой миелопероксидазы, маркеров Т- и В-клеточной дифференцировки наряду с экспрессией панмиелоидных маркеров CD13 и CD33 не позволяет дифференцировать эти лейкозы иммунологическими и цитохимическими методами. Кроме того, известно, что M0-бласты могут экспрессировать CD56 и CD7, что еще больше затрудняет разграничение этих патологий. R. Suzuki и соавт. [33] продемонстрировали, что у больных с AML-M0 с коэкспрессией CD56 и CD7 часто наблюдается опухолевое поражение лимфатических узлов [33]. Таким образом, ввиду отсутствия четких дифференциально-диагностических критериев между CD7+CD56+ AML-M0 и MNKL решение об отнесении конкретного случая к той или иной

группе зависит от точки зрения исследователей.

В описанном нами случае опухолевые бласты демонстрировали четкие иммунологические признаки NK-клеточной дифференцировки (CD16+, CD56+, Perforin+). Наряду с этим экспрессия опухолевыми клетками панмиелоидных маркеров CD13 и CD33, присутствие миелопероксидазы в отдельных опухолевых клетках (по данным иммуногистохимического исследования) и выраженная дисплазия элементов гранулоцитарного ряда свидетельствовали в пользу миелоидного происхождения бластов. Нам представляется оправданным введение термина «острый лейкоз из миелоидных/NK-клеток-предшественников» и выделение его в самостоятельную нозологическую единицу согласно критериям, предложенным R. Suzuki и соавт. [1].

Опухолевые клетки в нашем случае, по-видимому, происходили из более зрелой клетки-предшественницы, чем в случаях, приводимых в литературе. Они не экспрессировали CD34, что характерно для M0-лейкоза

[2, 33–35], но при этом экспрессировали CD16 и Perforin, что свидетельствовало о дифференцировке в сторону зрелой NK-клетки.

Интересной клинической особенностью, наблюдаемой у нашей пациентки, было развитие острого гепатита с синдромом холестаза. Генез гепатита оставался неясным. Проводилась дифференциальная диагностика между специфическим поражением печени и острым гепатитом, вызванным EBV. Принимая во внимание данные исследования секционного материала, а также то, что агрессивные зрелоклеточные NK-клеточные лейкомии сопровождаются поражением печени и желтухой [36], лейкоэмическое поражение печени кажется нам более вероятным.

MNKL имеет агрессивное течение и плохой прогноз [1, 7, 33]. Наиболее эффективными являются схемы, используемые для лечения острого миелобластного лейкоза [7, 33], однако общая выживаемость низкая и составляет в среднем лишь 12–21 мес [1, 6, 7], что требует разработки новых схем терапии этой гематологической опухоли.

Л и т е р а т у р а

1. Suzuki R., Yamamoto K., Seto M. et al. CD7+ and CD56+ myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia: a distinct hematolymphoid disease entity. *Blood* 1997;90:2417–28.
2. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.-T. et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). *Br J Haematol* 1991;78:325–9.
3. Bene M.-C., Bernier M., Casasnovas R.O. et al. Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients. *Br J Haematol* 2001;113:737–45.
4. Oshimi K. Leukemia and lymphoma of natural killer lineage cells. *Int J Hematol* 2003;78:18–23.
5. Oshimi K., Kawa K., Nakamura S. et al. NK-cell neoplasms in Japan. *Hematology* 2005;10:237–45.
6. Suzuki R., Nakamura S. Malignancies of natural killer (NK) cell precursor: myeloid/NK cell precursor acute leukemia and blastic NK cell lymphoma/leukemia. *Leuk Res* 1999;23:615–24.
7. Chen V.M.Y., McIlroy K., Loul J.P.Y. et al. Extramedullary presentation of acute leukaemia: a case of myeloid/natural killer cell precursor leukaemia. *Pathology* 2003;35:325–9.
8. Suzuki R. Leukemia and lymphoma of natural killer cells. *J Clin Exp Hematopathol* 2005;45:51–70.
9. Lanier L.L., Spits H., Phillips J.H. The developmental relationship between NK cells and T cells. *Immunol Today* 1992;13:392–5.
10. Sanchez M.J., Muench M.O., Roncarolo M.G. et al. Identification of a common T/natural killer cell progenitor in human fetal thymus. *J Exp Med* 1994;180:569–76.
11. Spits H., Lanier L.L., Phillips J.H. Development of human T and natural killer cells. *Blood* 1995;85:2654–70.
12. Spits H., Blom B., Jaleco A.C. et al. Early stages in the development of human T, natural killer and thymic dendritic cell. *Immunol Rev* 1998;165:75–86.
13. Chan J.K.C., Wong K.F., Jaffe E.S., Ralfkiaer E. Aggressive NK-cell leukaemia. In: *Pathology and genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. E.S. Jaffe et al. (eds). Lyon, IARC Press; 2001. p. 198–200.
14. Szczepanski T., van der Velden V.H.J., van Dongen J.J.M. Classification systems for acute and chronic leukaemias. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:561–82.
15. Хоффбранд В., Петтит Дж. Атлас-справочник. Гематология. М., Практика; 2007. с. 173; 180.
16. van Dongen J.J.M., Szczepanski T., Adriaansen H.J. Immunobiology of leukemia. In: *Leukemia*. E.S. Henderson et al. (eds). 7th ed. Philadelphia, Saunders; 2002. p. 85–129.
17. Nagai M., Bandoh S., Tasaka T. et al. Secondary myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia following essential thrombocytopoenia. *Hum Pathol* 1999;30:868–71.
18. Inaba H., Shimazaki C., Sumikuma T. et al. Clinicopathological features of myeloid/natural killer (NK) cell precursor acute leukemia. *Leuk Res* 2001;25:109–13.
19. Handa H., Motohashi S., Isozumi K. et al. CD7+ and CD56+ myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia treated with idarubicin and cytosine arabinoside. *Acta Haematologica* 2002;108:47–52.
20. Ikewaki J., Otsuka E., Satou J. et al. Myeloid/natural killer cell precursor acute leukaemia with minor bcr/abl mRNA transcript. *Br J Haematol* 2002;118:684–5.
21. Tezuka K., Nakayama H., Honda K. et al. Treatment of a child with myeloid/NK cell precursor acute leukemia with L-asparaginase and unrelated cord blood transplantation. *Int J Hematol* 2002;75:201–6.
22. Ogura K., Kimura F., Kobayashi S. et al. Myeloid/NK cell precursor acute leukemia lost both CD13 and CD33 at first diagnosis. *Leuk Res* 2006;30:761–3.
23. Ichinohasama R., Endoh K., Ishizawa K. et al. Thymic lymphoblastic lymphoma of committed natural killer cell precursor origin. *Cancer* 1996;77:2593–603.
24. Chan J.K.C., Sin V.C., Wong K.F. et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: A clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997;89:4501–13.
25. Kawano S., Tatsumi E., Yoneda N. et al. Novel leukemic lymphoma with probable derivation from immature stage of natural killer (NK) lineage in an aged patient. *Hematol Oncol* 1995;13:1–11.
26. Chan J.K.C., Jaffe E.S., Ralfkiaer E. Blastic NK-cell lymphoma. In: *Pathology and genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. E.S. Jaffe et al. (eds). Lyon, IARC Press; 2001. p. 214–5.
27. Suzuki R., Nakamura S., Suzumiya J. et al. Blastic natural killer cell lymphoma/leukemia (CD56-positive blastic tumor). Prognostication and categorization according to anatomic sites of involvement. *Cancer* 2005;104:1022–31.
28. Brunning R.D., Borowitz M., Matutes E. et al. Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma. In: *Pathology and genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. E.S. Jaffe et al. (eds). Lyon, IARC Press; 2001. p. 111–4.
29. Ferry J.A., Harris N.L. Precursor B-cell neoplasm. In: *Atlas of lymphoid hyperplasia and lymphoma*. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1997. p. 68–70.
30. Ferry J.A., Harris N.L. Precursor T-cell neoplasm. In: *Atlas of lymphoid hyperplasia and lymphoma*. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1997. p. 141–3.
31. Brunning R.D., Borowitz M., Matutes E. et al. Precursor T lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma. In: *Pathology and genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. E.S. Jaffe et al. (eds). Lyon, IARC Press; 2001. p. 115–7.
32. Paietta E., Neuberg D., Richards S. et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Rare adult acute lymphocytic leukemia with CD56 expression in the ECOG experience shows unexpected phenotypic and genotypic heterogeneity. *Am J Hematol* 2001;66:189–96.
33. Suzuki R., Murata M., Kami M. et al. Prognostic significance of CD7+ CD56+ phenotype and chromosome 5 abnormalities for acute myeloid leukemia M0. *Int J Hematology* 2003;77:482–9.
34. Kupryshina N.A., Frenkel M.A., Tupitsyn N.N. Immunophenotyping and morphocytochemical characterization of acute myeloid leukemia's with expression of stem cell antigen CD34. *Haematopoiesis Immunol* 2006;3:5–21.
35. Brunning R.D., Matutes E., Flandrin G. et al. Acute myeloid leukemia not otherwise categorized. In: *Pathology and genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. E.S. Jaffe et al. (eds). Lyon, IARC Press; 2001. p. 91–2.
36. Loughran T.P. Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993;82:1–14.

Посвящается светлой памяти выдающегося ученого и клинициста, замечательного человека

Зиновия Соломоновича БАРКАГАН

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

М.А. Ханин, К.В. Тюрин

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН

Ключевые слова: система свертывания крови, тромбин, фибрин, антитромбин III, гепарин, тканевой фактор, тромбоциты, фибринолиз, тромбозы, диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Основная функция системы свертывания крови (ССК) заключается в предотвращении кровопотери, не совместимой с жизнью. Эта функция ССК сопровождается целым рядом дополнительных требований, предъявляемых к системе.

Структура системы свертывания крови

Каскад ферментативных реакций. Базовую структуру ССК составляют каскады ферментативных реакций. Каскад представляет собой последовательную систему реакций ограниченного протеолиза. Каждая реакция каскада приводит к формированию фермента, являющегося активатором следующей реакции. Физиологическая роль такой системы заключается в создании эффекта усиления. Другими словами, концентрации ферментов увеличиваются вдоль каскада. Это позволяет при малом иницирующем воздействии получить значительную концентрацию терминального продукта — фибрина (Ia). Полимеризация фибрина приводит к формированию тромба.

Основной каскад реакций ССК. В структуру системы свертывания входит два каскада ферментативных реакций. Первый из них (рис. 1) активируется иницирующим фактором, которым является так называемый тканевый фактор (tissue factor — TF) — мембранный рецептор эндотелиальных клеток. В норме (при отсутствии повреждения эндотелия) эти рецепторы обращены в сторону внутренних слоев сосудистой стенки, т.е. не экспонированы к крови. При повреждении эндотелия ориентация TF изменяется, и они оказываются обращенными к крови, что приводит к активации гемокоагуляции. TF образует комплекс с фактором VII свертывания крови [1]. Этот комплекс обладает слабой ферментативной активностью, которая позволяет ему активировать фактор X. С другой стороны, активированный фактор X (Xa) активирует комплекс TFVII, который превращается в комплекс TFVIIa. Последний обладает значительно большей (примерно в 10 раз) ферментативной активностью по сравнению с комплексом TFVII [2]. Приведенные реакции образуют схему, которая называется реципрокной. В результате достигается активация фактора X, активная форма которого в свою очередь активирует протромбин (II) с формированием тромбина (IIa). Тромбин является одним из важнейших ферментов системы свертывания. Он выполняет целый ряд разнообразных функций, которые будут обсуждены ниже. Важнейшая его функция — активация фибриногена (I), которая приводит к формированию фибрина. Фибрин является мономером, который в результате полимеризации образует нити — фибриллы, из которых состоит тромб.

Второй каскад реакций ССК. Комплекс TFVIIa активирует не только фактор X, но и фактор IX (рис. 2) [3–6]. Активированный фактор IX, в свою очередь, активирует фактор X [7]. Наличие двух параллельных каскадов не случайно. Оно не только приводит к ускорению активации гемокоагуляции и формированию тромба, но и повышает надежность системы.

Положительная обратная связь в первом каскаде с участием кофактора Va. Усиление, создаваемое двумя каскадами, оказывается недостаточным для нормального функционирования ССК, поэтому в структуре этой системы имеются также положительные обратные связи, причем в структуру каждого каскада входит своя положительная обратная связь. В одной из них, относящейся

к первому каскаду, участвует кофактор Va (рис. 3). Тромбин активирует фактор V и формирует кофактор Va [8]. Кофактор не является ферментом, но, образуя комплекс с ферментом, в нашем случае — с фактором Xa (XaVa — протромбиназа), существенно повышает его ферментативную активность. Таким образом, при формировании тромбина образуется также и протромбиназа, которая обладает большой ферментативной активностью в реакции активации тромбина. Скорость реакции, в которой участвует протромбиназа, почти в 1000 раз больше, чем при участии фактора Xa [9]. Следовательно, положительная обратная связь приводит к значительному ускорению формирования тромба.

Положительная обратная связь во втором каскаде с участием кофактора VIIIa. Дополнительное усиление связано с действием еще одной положительной обратной связи, которая приводит к повышению усиления во втором каскаде. Тромбин активирует не только фактор V, но и фактор VIII [10] (рис. 4). При этом формируется кофактор VIIIa, который образует комплекс с фактором IXa (IXaVIIIa — теназа). Как и в предыдущем случае, ферментативная активность комплекса практически в 10 000 раз больше, чем у свободного фактора IXa [11]. Физиологическое значение рассматриваемой положительной обратной связи исключительно велико. Это положение иллюстрируют данные, относящиеся к влиянию дефицита фактора VIII на генерацию тромбина и, следовательно, на формирование тромба. При существенном дефиците фактора VIII возникают тяжелые кровотечения (гемофилия A).

Положительная обратная связь, обусловленная активацией фактора XI тромбином. В ССК существует третья положительная обратная связь, которая обеспечивает ускорение активации фактора XI (рис. 5). Было установлено, что в присутствии фибриногена эта обратная связь не функционирует. Однако дальнейшие исследования показали, что в присутствии активированных тромбоцитов эта положительная обратная связь функционирует, и при этом достаточно эффективно [12]. Каталитическая кинетическая константа (число оборотов фермента в единицу времени) активации фактора XI тромбином в присутствии активированных тромбоцитов достигает 86 в 1 мин. К этому следует добавить, что в присутствии активированных тромбоцитов фактор XI обнаруживает способность к автоактивации [12]. Другими словами, активированный фактор XI (XIa) является ферментом, активирующим субстрат — фактор XI. В дальнейшем фактор XIa участвует в активации фактора IX [3, 4, 13–15].

Общая схема активирующей части ССК. Суммируя каскадные ферментативные реакции ССК и положительные обратные связи, мы и приходим к схеме, представленной на рис. 6. Из этой схемы видно, что структура ССК направлена на достижение основного эффекта — быстрого формирования тромба. Эта цель достигается за счет достаточно высокой генерации тромбина при определенной величине каталитической скорости формирования фибрина. Однако для нормального функционирования системы свертывания необходимы также ингибиторы; их роль обсуждается ниже.

Ингибиторы ССК. Как известно, все биохимические системы включают не только активные ферменты, осуществляющие ограниченный протеолиз субстратов, но и ингибиторы, решающие обратную задачу — инактивацию ферментов ССК и их

комплексов. В системе ССК действует несколько ингибиторов, из которых наиболее существенными являются только три — антитромбин III (АТIII), протеин С (РС) и ингибитор внешнего пути (ТФPI). Как роль, так и механизм действия этих ингибиторов различны.

Основной ингибитор ССК — АТ III.

АТ III образует неактивные комплексы со многими активированными факторами свертывания (IIa, IXa, Xa, XIa) [16]. Для усиления действия АТ III в ССК присутствует также кофактор АТ III — гепарин. Комплекс гепарина и АТ III характеризуется существенно более высокой константой скорости формирования комплексов с активированными факторами, чем АТ III. Концентрация АТ III в плазме крови весьма высока — 4 мкМ. Интересно заметить, что сумма концентраций факторов свертывания, ингибируемых АТ III в плазме крови, также составляет примерно 4 мкМ. Совпадение этих цифр показывает, что после активации ССК в некотором объеме крови достигается почти нулевая концентрация активированных факторов. Эта особенность системы способствует профилактике тромбозов.

Отрицательная обратная связь и ингибитор — активированный протеин С. В отличие от АТ III активированный РС (PCa) ингибирует активированные факторы благодаря механизму ограниченного протеолиза [17]. Ингибитор PCa возникает при воздействии фермента — тромбина. Однако скорость этой реакции мала. Для ускорения активации РС предназначен комплекс тромбомодулина (ТМ) и тромбина. Тромбомодулин является мембранным рецептором эндотелиальных клеток. В комплексе с тромбином тромбомодулин выполняет функцию кофактора, существенно повышая его активность в активации РС [18]. PCa осуществляет ограниченный протеолиз кофакторов Va и VIIIa, что создает отрицательную обратную связь, которая способствует убыли концентраций активированных факторов. Этот эффект особенно четко проявляется после того, как концентрации активированных факторов (в частности, тромбина), достигли максимума. Другим процессом, ведущим к той же цели, является снижение концентраций проферментов в связи с их активацией при функционировании ССК.

Ингибитор внешнего пути. Особую роль играет ингибитор внешнего пути ТФPI. Сначала ТФPI формирует комплекс с фактором Xa (ТФPIXa), затем это соединение формирует четверной неактивный комплекс с комплексом TFVIIa (ТФPIXa—TFVIIa) [19]. Таким образом, ингибитор внешнего пути воздействует на два важных фермента ССК — комплекс TFVIIa и фактор Xa.

Общая схема биохимических реакций ССК. В целом ССК включает в себя каскад ферментативных реакций, приводящих к образованию активного фактора либо к его инактивации, и реакции второго порядка, приводящие к формированию активных либо неактивных комплексов (рис. 7). ССК включает помимо биохимической также клеточную часть — тромбоциты, которые при наличии повреждения стенки сосуда активируются. Кроме того, в функционировании ССК заметную роль играют моноциты, которые экспонируют на своей мембране ТФ. Влияние клеточных элементов на ССК будет обсуждено ниже.

Функционирование ССК

Запуск ССК крови и роль фактора XII. В начале XX века было принято считать, что существуют два фактора, инициирующих активацию ССК. Первый из них обсужден выше — ТФ.

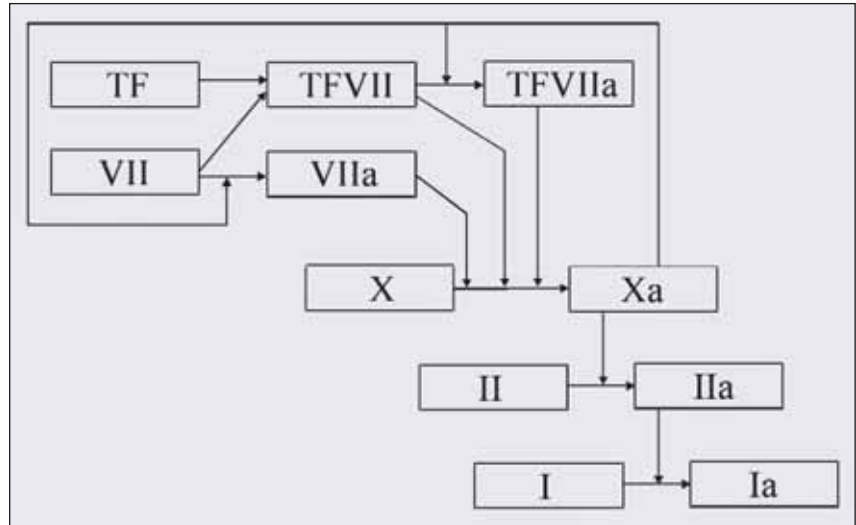


Рис. 1. Схема действия первого усилительного каскада

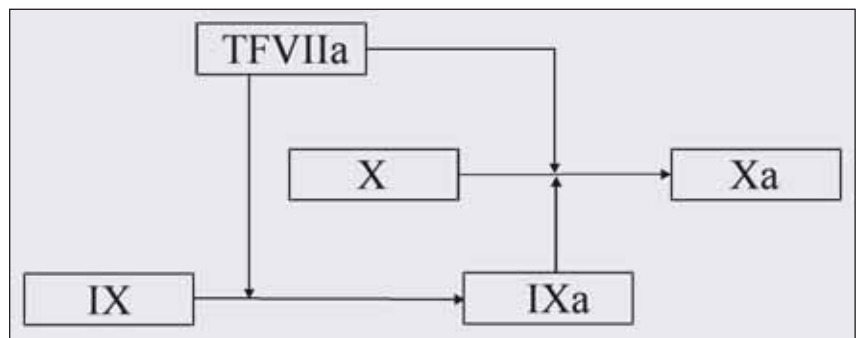


Рис. 2. Схема действия фактора IX

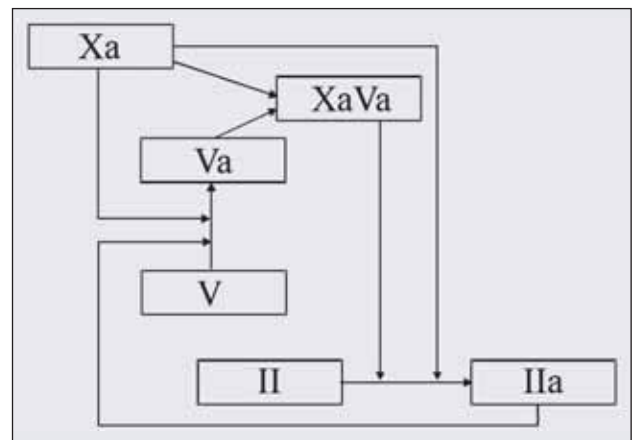


Рис. 3. Схема действия кофактора Va и протромбиназы

Вторым считался фактор XII (фактор Хагемана). В дальнейшем было выяснено, что дефицит фактора Хагемана не приводит к кровотечениям. Более того, известно, что Хагеман (больной, у которого наблюдался дефицит фактора XII) умер не от кровотечений, а от тромбозов. Отсюда напрашивается вывод, что фактор Хагемана в физиологических условиях не играет заметной роли в активации ССК, несмотря на то что реакция активации фактора XI фактором XII, несомненно, существует. По нашему мнению, этот эффект объясняется тем, что на фоне мощной положительной обратной связи, приводящей к активации фактора XI тромбином, активация фактора XI фактором Хагемана не иг-

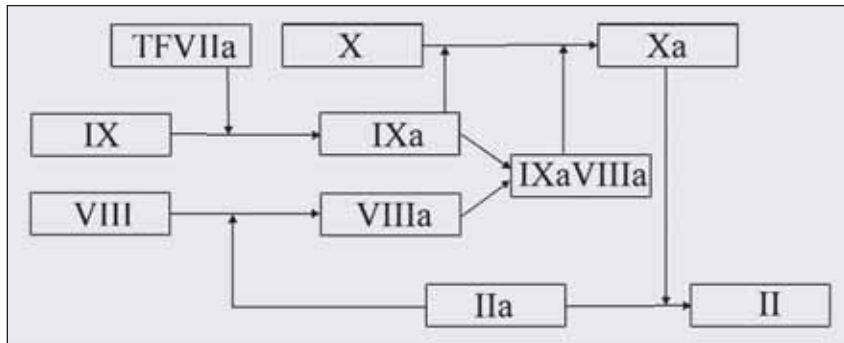


Рис. 4. Схема действия кофактора VIIIa и теназы

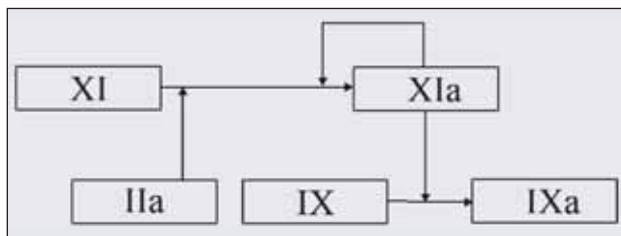


Рис. 5. Схема действия фактора XIa

рает заметной роли.

Сигналом к запуску ССК крови является повреждение сосудистого эндотелия. При таком повреждении клетки эндотелия полностью или частично отрываются от стенки сосуда и экспонируются в плазме крови. На эндотелиальных клетках имеются мембранные рецепторы – TF. Непосредственным сигналом свертывания крови является экспонирование TF в плазму крови.

Это приводит к активации двух каскадов ферментативных реакций, а также реакций образования комплексов. Первичной реакцией является образование комплекса TF и фактора VII (TFVII). Комплекс TFVII обладает слабой ферментативной активностью в отношении фактора X. Иными словами, комплекс TFVII активирует фактор X с образованием фермента – фактора Xa. Однако на этом начальная стадия процесса, в которой участвуют TF и фактор VII, не заканчивается. Фактор Xa способен активировать фактор VII, который, в свою очередь, образует комплекс с TF (комплекс TFVIIa).

Возникший комплекс является активным ферментом, способным активировать фактор X. Таким образом, уже в самой начальной стадии возникает взаимная активация факторов X и комплекса TFVIIa, которую называют реципрокной. Помимо комплекса TFVIIa возникает также фактор VIIa. Этот фактор также способен активировать фактор X, однако его ферментативная активность в отсутствие активированных тромбоцитов весьма мала и не может играть существенной роли.

Роль тромбоцитов в функционировании ССК. Концентрация тромбоцитов в плазме крови в норме достигает $2,5 \times 10^5$ в 1 мм^3 . В зоне повреждения сосудистой стенки тромбоциты активируются, что приводит к изменению формы тромбоцита, экспонированию на его мембране специальных рецепторов, а также целого ряда соединений (фосфолипиды и т. д.). Какие же факторы активируют тромбоциты в зоне повреждения сосудистой стенки? Сразу же отметим, что этот процесс является сложным и многофакторным. В зоне повреждения секретируется АДФ, являющийся индуктором активации тромбоцитов, хотя и сравнительно слабым. Другими индукторами активации тромбоцитов являют-

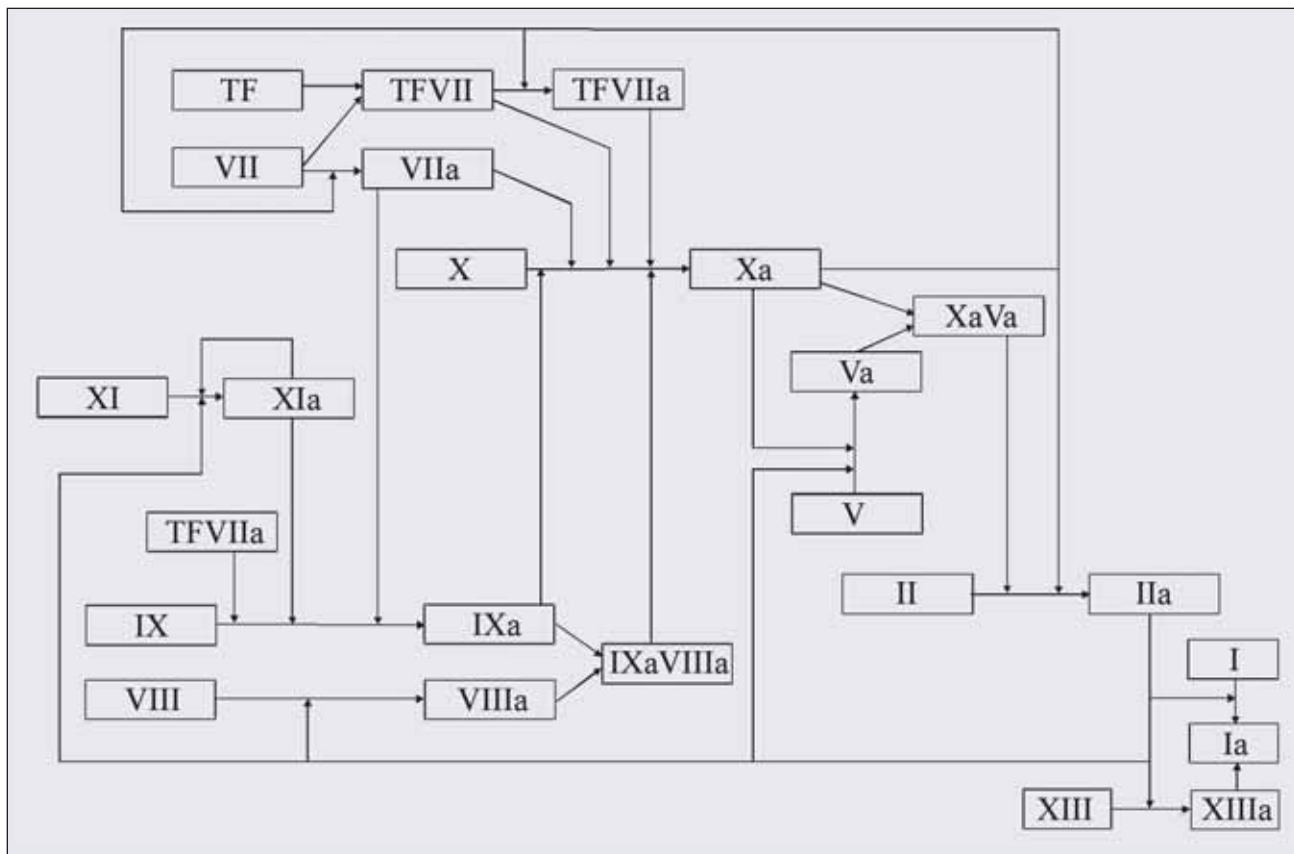


Рис. 6. Общая схема усилительного каскада реакций ССК

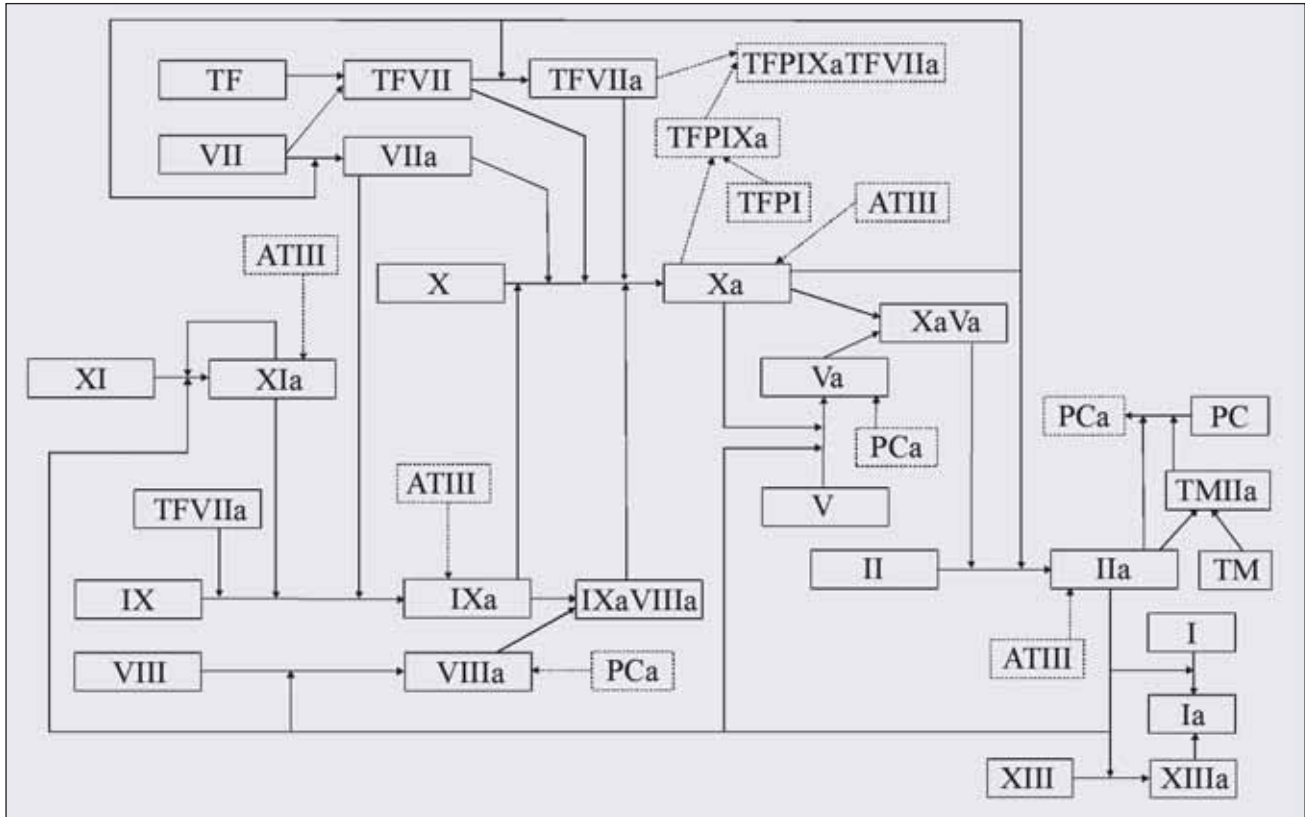


Рис. 7. Общая схема биохимических реакций ССК с учетом ингибирования

ся молекулы нескольких типов коллагена, выступающих прослойку под эндотелиальными клетками. Чем глубже в стенке сосуда находится коллаген, тем большую активность он обнаруживает в активации тромбоцитов. Но и это еще не все. Активированные тромбоциты секретируют тромбоксан A₂, который также является индуктором активации тромбоцитов. Этот процесс приводит как бы к автоактивации тромбоцитов. Тромбоциты активируют также тромбин — сильнейший активатор тромбоцитов, но он появляется только в более поздней стадии, когда весь ферментативный каскад уже функционирует. Таким образом, в зоне повреждения сосудистой стенки образуется область активированных тромбоцитов, которые агрегируют, т.е. образуют первичный зародыш будущего тромба. Возникший зародыш существенно влияет на кинетику дальнейших процессов благодаря наличию на мембранах активированных тромбоцитов рецепторов и других соединений, ускоряющих ферментативные реакции свертывания крови. В некоторых случаях присутствие активированных тромбоцитов моделировалось созданием достаточно высокой концентрации фосфолипидов в растворе. Влияние активированных тромбоцитов приводит к существенному увеличению каталитической константы и к уменьшению константы Михаэлиса, что, естественно, существенно ускоряет процесс.

Важнейшие процессы свертывания крови, такие как сборка и функционирование теназного и протромбиназного комплексов как ферментов, протекают преимущественно на отрицательно заряженных фосфолипидных поверхностях. При этом каталитические константы соответствующих реакций увеличиваются в сотни и тысячи раз. Активированные тромбоциты предоставляют такую поверхность. При активации тромбоцита изменяется распределение фосфолипидов между внутренней и внешней сторонами его мембраны. Активированный тромбоцит экспрессирует отрицательно заряженный фосфатидилсерин, который играет большую роль в ускорении реакций ССК. Есть также данные, указывающие на наличие на мембране тромбоцитов специальных рецепторов, взаимодействующих с факторами свертывания крови. Таким образом, каталитический механизм тромбоцитов обу-

словлен не только отрицательно заряженными фосфолипидами. В любом случае, роль тромбоцитарной мембраны остается бесспорной и важнейшей в активации гемостаза. Надо заметить, что от активированного тромбоцита отделяются фрагменты мембраны (микровезикулы), также предоставляющие прокоагулянтную поверхность. Однако предоставлением поверхности для ускорения ферментативных реакций роль тромбоцитов в функционировании ССК не ограничивается. Интактный тромбоцит содержит микрогранулы. При активации тромбоцита содержимое гранул выбрасывается в плазму крови. В гранулах тромбоцита содержатся такие вещества, как фактор XI, а также частично активированная форма фактора V, называемая «тромбоцитарным фактором V». Тромбоциты содержат около 20% от количества фактора V, содержащегося в плазме крови. Секретция фактора V в зоне роста тромба существенно повышает уровень прокофактора Va, что также ускоряет формирование тромба.

Перечисленные факторы не исчерпывают многогранные функции тромбоцитов. Одной из их функций является регуляция ангиогенеза — роста новых сосудов. Эту физиологическую функцию тромбоциты осуществляют благодаря секреции активаторов и ингибиторов ангиогенеза. Белками, секретируемыми тромбоцитами и способствующими ангиогенезу, являются эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и др. К ингибиторам ангиогенеза, содержащимся в тромбоцитах, относятся тромбоспондин (TSP-1), тромбоцитарный фактор 4 (PF4) и др.

Другой функцией тромбоцитов является обеспечение их адгезии и агрегации в зоне повреждения. Этот процесс, играющий важнейшую роль в активации свертывания крови, в значительной мере ускоряется благодаря секреции тромбоцитами матричных металлопротеиназ — ферментов, которые разрушают белки, входящие в состав внеклеточного матрикса (в первую очередь — коллагены различных типов).

Нельзя игнорировать и секрецию тромбоцитами плазминогена. Этот белок является основным в системе фибринолиза, т.е. разрушения тромба после того, как он выполнил свою функцию.

Была обнаружена и другая роль плазминогена. Установлено, что при ограниченном протеолизе плазминогена формируется ангиостатин — ингибитор ангиогенеза. Ферментами в этой реакции являются многие матричные металлопротеиназы, включая ММР-7, ММР-9, ММР-12. Таким образом, тромбоциты играют основную роль не только непосредственно в активации свертывания крови, но и во многих близких физиологических процессах [20].

Основы механизма запуска ССК. При отсутствии факторов, вызывающих активацию ССК, эта система находится в пассивном, фоновом состоянии, в котором в плазме крови в норме содержатся в определенных концентрациях неактивные факторы свертывания (проферменты и прокофакты) и ингибиторы, а также в малых концентрациях (порядка пМ) — активированные факторы. Фоновое состояние является устойчивым. Если бы это состояние не было устойчивым, то малые отклонения от нормы уровня активированных факторов могли бы приводить к патологическому формированию тромбов, т.е. к тромбозам. Условием запуска ССК, т.е. выхода из фонового состояния и перехода к активному формированию тромба, является потеря устойчивости фонового состояния. Этот эффект может быть достигнут двумя путями. Первым из них является существенное увеличение концентрации инициирующего фактора (ТФ). Второй фактор — участие активированных тромбоцитов. На первом этапе активация тромбоцитов является независимым процессом, который инициируется непосредственно повреждением сосудистой стенки (обнажение слоев коллагена, секреция АДФ). Активированные тромбоциты приводят к резкому увеличению каталитических кинетических констант и снижению констант Михаэлиса всех биохимических реакций свертывания крови, протекающих на мембранах тромбоцитов. Без участия тромбоцитов формирование тромба при физиологических уровнях инициации невозможно. Это можно объяснить, используя понятие порога активации [21, 22]. Иными словами, ССК активируется, если концентрация инициирующего фактора превысит некоторое пороговое значение. Однако само пороговое значение определяется схемой системы и совокупностью кинетических констант. При отсутствии активированных тромбоцитов каталитические кинетические константы малы, а константы Михаэлиса велики, что приводит к высокому порогу активации. Присутствие активированных тромбоцитов приводит к существенному снижению порога активации, что и обеспечивает запуск системы и в дальнейшем формирование тромба.

Формирование фибрина. Заключительный акт формирования тромба — появление фибрилл (нитей фибрина, которые образуют цепи, охватывающие клеточные элементы тромба). В начальный момент тромб является рыхлым и не может служить надежной преградой, предотвращающей кровотечение в зоне повреждения сосудов. Поэтому необходим следующий этап, в ходе которого фактор XIIIа «сшивает» и стягивает нити фибрина, достигая при этом консолидации тромба. Фактор XIII, являющийся ферментом активированного фактора XIIIа, активируется тромбином.

Фибринолиз. После того как тромб выполнил свою функцию, т.е. закрыл повреждение сосуда и остановил кровотечение, возникает необходимость его ликвидации. Эту функцию выполняет система фибринолиза. Основным ферментом, осуществляющим ограниченный протеолиз фибрина, является плазмин. Его присутствие в зоне тромба обеспечивается действием специальной системы, которую называют фибринолитической. В эту систему входят предшественник плазмينا — плазминоген, а также несколько ферментов, являющихся активаторами плазминогена.

При формировании тромба в его состав входит помимо фибрина, тромбоцитов и других клеток также плазминоген. В дальнейшем сосудистый эндотелий секретирует активаторы плазминогена. Важнейшими из них являются тканевый активатор плазминогена (tr-A) и урокиназа. В результате активации плазминогена в объеме тромба формируется плазмин, который посредством механизма ограниченного протеолиза разрушает фибрин. Такой механизм фибринолиза обеспечивает постепен-

ное, послойное разрушение тромба, которое не приводит к образованию эмболов и, следовательно, тромбозов.

Дефицит факторов свертывания и его влияние на функционирование ССК. Одним из наиболее распространенных видов патологии ССК является дефицит различных факторов свертывания, который при достаточно большом дефиците приводит к кровотечениям и, следовательно, кровопотере. Наиболее распространены дефициты факторов VIII и IX (гемофилия А и Б). Дефицит фактора VIII приводит к недостаточному формированию важнейшего фермента ССК — комплекса факторов VIIIа-IXа (теназы). В результате дефицита теназы снижается генерация фактора Ха и, следовательно, тромбина. Это обуславливает, в конечном итоге, формирование неадекватного по размерам тромба. Однако дефицит фактора VIII приводит к заметным клиническим проявлениям только при достаточно малой концентрации этого фактора в плазме крови. Например, 10-кратное снижение концентрации фактора VIII приводит только к сравнительно небольшому снижению генерации тромбина. Максимальная концентрация тромбина уменьшается примерно на 25%, а время достижения максимальной концентрации увеличивается незначительно. Другими словами, наблюдается слабая чувствительность ССК к сравнительно малым дефицитам фактора VIII. Однако при значительных дефицитах фактора VIII (например, при 100-кратном дефиците) генерация тромбина существенно уменьшается. Максимальная концентрация тромбина уменьшается в 5 раз, а время, необходимое для достижения максимума, увеличивается в 2,5 раза. Малая чувствительность ССК к дефициту фактора VIII объясняется наличием двух параллельных путей активации фактора X: теназой и комплексом TFVIIa. На фоне нормальной концентрации TFVIIa активация фактора X теназой играет сравнительно небольшую роль при ограниченном дефиците фактора VIII.

Дефицит фактора IX (гемофилия Б) во многом аналогичен по своим проявлениям дефициту фактора VIII. При этом также наблюдается снижение концентрации теназы и, следовательно, генерации фактора Ха. Слабая чувствительность к дефициту фактора IX наблюдается и в этом случае.

В последние годы наиболее эффективным методом лечения гемофилии А и Б является введение рекомбинантного фактора VIIa (Novoseven, фирма NovoNordisk). В настоящее время механизм высокой эффективности лечения рекомбинантным фактором VIIa еще не вполне выяснен. Как известно, каталитическая константа скорости активации фактора X фактором VIIa *in vitro* сравнительно невелика, что не может объяснить наблюдаемую высокую эффективность этого препарата. Возможно, что высокая эффективность объясняется присутствием активированных тромбоцитов в зоне роста тромба. Их присутствие существенно увеличивает скорость ферментативной реакции активации фактора X рекомбинантным фактором VIIa.

Тромбозы. Одно из самых тяжелых осложнений, сопровождающих патологические состояния ССК, — тромбозы. Фактором, провоцирующим неадекватное образование тромбов, является, в частности, атеросклероз. Атеросклеротические бляшки могут провоцировать рост тромба в зоне повреждения сосуда. Поскольку фактором, инициирующим формирование тромба, является адгезия и агрегация тромбоцитов, разрабатывается и используется в клинической практике целый ряд лекарственных веществ, действие которых основано на снижении способности тромбоцитов к активации и последующей агрегации. Другим возможным методом профилактики тромбозов является использование лекарств, действие которых заключается в увеличении порога активации ССК. К таким лекарственным средствам можно отнести гепарин (кофактор антитромбина), а также рекомбинантный антитромбин. Введение этого ингибитора позволяет снизить концентрацию активированных факторов свертывания (тромбина, фактора X, фактора IX), что приводит к увеличению порога активации ССК. Тромбозы сопровождают также системные заболевания (сепсис, онкологические заболевания).

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС). Нормальной реакцией ССК на повреждение сосудистой стенки, как уже отмечалось выше, является формирование тромба, состоящего, главным образом, из фибрина и тромбоцитов. Наиболее опасные патологические процессы, свойственные ССК, — тромбозы и кровотечения. Однако в клинической практике распространены и иные патологические процессы свертывания крови, наиболее тяжелым из которых является так называемое ДВС. Этот процесс характеризуется следующими основными признаками:

- отложение фибрина по значительной части поверхности сосудистой системы;
- активация системы фибринолиза;
- существенное снижение концентраций субстратов системы свертывания (протромбина, фибриногена, факторов X, V, VIII, IX, VII и др.) и ингибиторов. Субстраты претерпевают ограниченный протеолиз и формируют ферменты (активированные факторы), которые в дальнейшем инактивируются ингибиторами;
- в связи со снижением концентраций проферментов и прокофакторов снижаются также концентрации активированных факторов. Это приводит к кровотечениям.

Легко заметить существенную взаимосвязь между тремя этапами ДВС. Фибринолиз возникает как ответная реакция на массивное формирование фибрина. Рост концентрации тромбина, в свою очередь, приводит к высвобождению тканевого активатора плазминогена (tPA). tPA в результате ограниченного протеолиза вызывает формирование очень активного фермента — плазмина, который, как известно, осуществляет фибринолиз, т.е. ограниченный протеолиз фибрина.

Снижение концентраций проферментов и прокофакторов ССК является прямым следствием ее массивной активации, в ходе которой происходит столь же массивный ограниченный протеолиз этих белковых соединений. Заключительный этап последовательности событий ДВС — сильные кровотечения, обусловленные, как уже отмечалось, значительным снижением концентраций факторов свертывания.

В дальнейшем происходит восстановление уровня факторов свертывания за счет их ресинтеза. Рассмотренный цикл может повториться, если первый цикл ДВС не привел к летальному исходу.

К ДВС приводят многие этиологические факторы, в том числе сепсис, заболевания сосудов, тяжелые инфекционные процессы. Кроме того, причиной ДВС могут быть иммунологические расстройства, а также тяжелые токсические состояния,

болезни печени, онкологические заболевания и многие другие. Осложнения ДВС связаны, в частности, с эмболиями, которые часто сопровождают этот вид патологии. Таким образом, ДВС является генерализированным процессом, имеющим системный характер. Биохимический механизм синдрома ДВС еще не выяснен в полной мере.

К исследованиям, которые подтверждают диагноз ДВС, относятся измерения концентраций факторов свертывания, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, продуктов разрушения фибриногена. Заметная убыль концентраций факторов свертывания в плазме крови подтверждает диагноз ДВС. Об этом же свидетельствует снижение числа тромбоцитов в крови и концентрации фибриногена [23].

Различают острую и хроническую формы ДВС. В первом случае процесс быстро прогрессирует и сопровождается выраженным снижением концентраций факторов свертывания в плазме крови и кровотечениями. При хронической форме ДВС наблюдается постепенное нарастание диссеминированных тромбозов различной локализации. ДВС как осложнение наблюдается в 7% случаев онкологических заболеваний [24]. Основное внимание при лечении ДВС следует уделять патологическому процессу, являющемуся этиологическим фактором ДВС. Кроме того, в фазе тромбозов применяют антикоагулянты, а в фазе кровотечений — антигеморрагические препараты.

В последние годы в этом качестве успешно применяют реткомбинантный фактор VII (NovoSeven, фирма Nordisk).

Заключение

Структура биохимических реакций ССК может рассматриваться как образец физиологической биохимической системы. Она включает практически все элементы, свойственные этим системам: каскад ферментативных реакций, реципрокные связи, положительные и отрицательные обратные связи, взаимодействие с рецепторами и молекулами, входящими в их состав. Следует отметить автономный характер регуляции ССК. Процесс роста тромба, остановка роста тромба, адекватность размера тромба повреждению сосуда — все это определяется внутренними свойствами биохимической системы с учетом влияния окружающей среды (витамин К, кальций и т. д.). Влияние оказывают также процессы диффузии и конвекции (движения крови). В заключение отметим, что в исследовании механизма ССК существенную роль играют как биохимические методы, так и методы математического моделирования. Последние существенны в выяснении особенностей функционирования ССК как целого.

Л и т е р а т у р а

1. Bjorkquist P., Bostrom S. Determination of the kinetic constants of tissue factor/factor VII/factor VIIa and antithrombin/heparin using surface plasmon resonance. *Thromb Res* 1997;85:225—36.
2. Himber J., Kling D., Fallon J.T. et al. In situ localization of tissue factor in human thrombi. *Blood* 2002;99(11):4249—50.
3. Bajaj S.P. Cooperative Ca²⁺ binding to human factor IX. Effects of Ca²⁺ on the kinetic parameters of the activation of factor IX by factor XI. *J Biol Chem* 1982;257:4127—32.
4. Warn-Cramer B.J., Bajaj S.P. Intrinsic versus extrinsic coagulation: kinetic consideration. *Biochemistry* 1986;22:757—62.
5. Komiyama Y., Pedersen A.H., Kisiel W. Proteolytic activation of human factors IX and X by recombinant human factor VIIa: effects of calcium, phospholipids and tissue factor. *Biochemistry* 1990;29(40):9418—25.
6. Bom V.J.J., Bertina R.M. The contribution of Ca²⁺, phospholipids and tissue factor apoprotein to the activation of human blood coagulation factor X by activated factor VII. *Biochem J* 1990;265(2):327—336.
7. Mertens K., van Wijnagaarden A., Bertina R.M. The role of factor VIII in the activation of human blood coagulation factor X by activated factor XI. *Thromb Haemost* 1985;54:654—60.
8. Monkovic D.D., Tracy P.B. Activation of human factor V by factor Xa and thrombin. *Biochemistry* 1990;29:1118—28.
9. Krishnaswamy S., Church W.R., Nesheim M.E., Mann K.G. Activation of human prothrombin by human prothrombinase. Influence of factor Va on the reaction mechanism. *J Biol Chem* 1987;262:3291—9.
10. Hill-Eubanks D.S., Lollar P. Von Willebrand factor is a cofactor for thrombin-catalysed cleavage of the factor VIII light chain. *J Biol Chem* 1990;265:17854—8.
11. Rawala-Sheikh R., Ahmad S.S., Ashby B., Walsh P.N. Kinetics of coagulation factor X activation by platelet bound factor IXa. *Biochemistry* 1990;29:2606—11.
12. Baglia F.A., Walsh P.N. Thrombin-mediated feedback activation of factor XI on the activated platelet surface is preferred over contact activation by factor XIa or factor XIa. *J Biol Chem* 2000;275:20514—9.
13. Sinha D., Seaman F.S., Walsh P.N. Role of calcium ions and the chain of factor XIa in the activation of human coagulation factor IX. *Biochemistry* 1987;26:3768—75.
14. Soons H., Janssen-Claessen T., Hemker H.C., Tans G. The effect of platelets in the activation of human blood coagulation factor IX by factor XIa. *Blood* 1986;68:140—8.
15. Walsh P.N., Bradford H., Sinha D. et al. Kinetics of the factor XIa catalyzed activation of human blood coagulation factor IX. *J Clin Invest* 1984;73:1392—9.
16. Jordan R.E., Oosta G.M., Gardner W.T., Rosenberg R.D. The kinetics of hemostatic enzyme-antithrombin interactions in the presence of low molecular weight heparin. *J Biol Chem* 1980;255:10081—90.
17. Solymoss S., Tucker M.M., Tracy P.B. Kinetics of inactivation of membrane-bound factor Va by activated protein C. Protein S modulates factor Xa protection. *J Biol Chem* 1988;263:14884—90.

18. Bonniec B.F., Guinto E.R., MacGillivray R.T. et al. The role of thrombin's Tyr-Pro-Trp in the interaction with fibrinogen, thrombomodulin, protein C, antithrombin III, and the Kunitz inhibitors. *J Biol Chem* 1993;268:19055–61.

19. Jesty J., Wun T.C., Lorenz A. Kinetics of the inhibition of factor Xa and the tissue factor - factor VIIa complex by the tissue factor pathway inhibitor in the presence and absence of

heparin. *Biochemistry* 1994;33(42):12686–94.

20. Jurasz P., Alonco D., Castro-Blanco S. et al. Generation and role angiostatin in human platelets. *Blood* 2003;102(9):3217–23.

21. Obratsov I.F., Popov A.F., Khanin M.A. Threshold effect in kinetics of activating the contact system of blood coagulation. *Dokl Akad Nauk* 1999;367(1):130–2.

22. Ataullakhanov F.I., Pohilko A.V., Sinauridze E.I., Volkova R.I. Calcium threshold

in human plasma clotting kinetics. *Thromb Res* 1994;75(4):383–94.

23. Yu M., Nardella B.S., Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000;28:1777–80.

24. DeSancho M.T., Rand J.H. Bleeding and thrombotic complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001;17:599–622.

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ЭРИТРОПОЭТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

С.В. Воробьева¹, Т.З. Чернявская¹, С.Г. Пушкарева², Г.П. Фролов², К.Н. Мелкова¹

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ²ГНЦ Институт биофизики, Москва

В статье на основании данных литературы и собственного опыта освещены основные современные представления о роли рекомбинантных эритропоэтинов в лечении анемии онкологических больных, вопросы переносимости лечения, приведены клинические рекомендации и предупреждения, касающиеся применения данной группы лекарственных препаратов.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтин, рч-ЭПО, рекомендации, осложнения, Веро-эпоэтин

RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN CANCER PATIENTS

S.V. Vorobiova¹, T.Z. Cherniavskaya¹, S.G. Pushkareva², G.P. Frolov², K.N. Melkova¹

¹N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, ²State Research Center — Institute of biophysics

This article reviews the role of recombinant erythropoietin in the management of anemia in cancer patients based on literature data and our experience. We describe the problem of toxicity and report clinical recommendations and cautions for usage of drugs appertain to this pharmaceutical group.

Keywords: anemia, erythropoietin, r-HuEpo, recommendations, complications, Vero-epoetin

Современная терапия онкологических больных позволила реально увеличить продолжительность жизни многих пациентов. Этот факт, в свою очередь, привлек внимание к качеству жизни больных и выявил необходимость разработки способов его улучшения.

Анемия, сопутствующая онкологическим заболеваниям, ограничивает физическую активность больного, вызывает слабость, приводит к снижению трудоспособности, т.е. является одним из факторов, ухудшающих качество жизни пациента. В этой связи, естественно, возникает вопрос о необходимости и возможности ее коррекции.

Для определения выраженности анемии у онкологического больного ВОЗ и Национальным институтом рака (NCI, США) предложены две шкалы, представленные в табл. 1. Как видно из таблицы, шкалы несколько различаются только по определению понятий «норма» и «анемия легкой степени».

Анемия разной степени выраженности — частое явление в онкологии. Например, при ретроспективном обзоре большой группы пациентов, получавших лучевую терапию (ЛТ) по поводу колоректального рака, опухоли легкого и опухоли шейки матки, установлено, что к концу лечения анемия (снижение Hb < 12) выявлялась у 67, 63 и 82% больных соответственно [2].

Исторический опыт борьбы с анемией — это опыт гемотрансфузий. К сожалению, терапевтическое использование крови и ее компонентов связано со значительным риском серьезных ос-

ложнений как непосредственных, так и отдаленных: аллергические реакции и аллоиммунизация, гемотрансфузионные инфекции (гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция, паразитарные инфекции и т.д.), угнетение выработки эндогенного эритропоэтина. Несмотря на значительное улучшение качества обследования доноров на станциях переливания крови в последние годы, проблема трансмиссивных инфекций остается актуальной. Наибольшее клиническое значение имеют такие серьезные инфекции, как вирусные гепатиты и ВИЧ. Частота вирусных гепатитов до настоящего времени остается достаточно высокой, особенно в группе трансфузионно зависимых гематологических больных. Связано это, в том числе, с большим объемом необходимой гемотрансфузионной поддержки (пациенту с гемобластомой может потребоваться переливание компонентов крови более чем от 200 доноров). Поэтому внедрение использования в качестве метода коррекции анемии рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО), альтернативного переливанию донорских эритроцитов, представляется очень важной и актуальной задачей.

Этиология анемии онкологических больных многофакторна, причинами ее возникновения могут быть кровотечения, гемолиз, опухолевая инфильтрация костного мозга, почечная недостаточность, дефициты питания и всасывания, так называемая анемия хронических заболеваний (АХЗ; форма анемии, которая вызывается цитокинами — медиаторами воспаления, угнетающими эритропоэз и продукцию эндогенного эритропоэтина [3]) и раз-

Таблица 1. Шкала степени тяжести токсической анемии

Степень анемии	Тяжесть	Уровень Hb, г/дл шкала ВОЗ	шкала NCI
0		> 11	Норма *
1	Легкая	9,5–10	10 — норма
2	Средняя	8–9,4	8–10
3	Тяжелая	6,5–7,9	6,5–7,9
4	Угрожающая жизни	< 6,5	< 6,5

* Нормальный Hb 14–18 г/дл для мужчин и 12–16 г/дл для женщин [1]

ные сочетания этих причин. Не следует забывать и про миелосупрессивный эффект химиолучевой терапии.

Лечение анемии требует в первую очередь устранения вызывающих ее причин. Кроме того, традиционно используют заместительные гемотрансфузии, а в последние годы — рч-ЭПО.

Нужно ли корректировать анемию у онкологических больных?

Вклад коррекции анемии в исход лечения опухоли пока недостаточно изучен. Имеются данные, что купирование анемии может повысить эффективность лучевой и химиотерапии (ХТ) за счет улучшения оксигенации тканей опухоли и подавить ангиогенез, зависящий от гипоксии и способствующий росту и метастазированию опухоли [4–6]. С другой стороны, установлено, что клеточные линии некоторых опухолей имеют рецепторы к эритропоэтину [7], т.е. эритропоэтин может оказаться важным биологическим фактором выживания опухоли, ингибирующим ее апоптоз [8]. В эксперименте показана иммуномодулирующая защитная роль эритропоэтина при некоторых опухолях. [9].

Чтобы взвешенно оценить влияние на рост опухоли человека разнонаправленных эффектов коррекции анемии и использования эритропоэтина, необходимы дальнейшие наблюдения, в том числе проведение крупных, хорошо спланированных проспективных исследований [10]. Необходимо представлять, однако, что связь коррекции анемии и исхода лечения опухоли может остаться неясной, если коррекция выполняется эритропоэтинами, так как они оказывают значительно более сложное воздействие, чем просто повышение уровня гемоглобина [11].

Анемию какой выраженности следует корректировать?

К началу 1980-х годов в связи с появлением улучшенных технологий приготовления компонентов крови показанием для гемотрансфузий у онкологических больных считалось снижение уровня гемоглобина до 10 г/дл. Несколько позже пришло понимание риска гемотрансфузионных инфекций, а из-за увеличения числа больных возникли трудности со снабжением препаратами крови. В этой связи были выработаны рекомендации, устанавливающие необходимость гемотрансфузии при уровне гемоглобина 7–8 г/дл для «профилактики физиологических осложнений» [2].

В последние годы в связи с появлением рч-ЭПО традиционное показание для лечения — «клинически значимая анемия» — было пересмотрено. Появилось мнение, что анемия даже небольшой выраженности может оказаться более значимой, чем ранее полагали.

Эритропоэтины

Эндогенный эритропоэтин является главным гормоном-регулятором эритропоэза. Его выработка осуществляется в ответ на гипоксию интерстициальными клетками кортикального слоя почек и, при определенных условиях, клетками печени; он стимулирует рост и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге. Эритропоэтин поставляет сигнал к пролиферации ранним эритроидным предшественникам (блуждающим единицам) и сигнал к дифференциации поздним эритроидным предшественникам (колониобразующим единицам). Он обладает также свойствами стимулировать дифференцировку мегакарицитов, пролиферацию В-клеток, некоторых эндотелиальных клеток [12].

Рч-ЭПО сначала был успешно использован при анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью (схема лечения предложена в 1989 г.), позже оказался столь же полезным при лечении анемии у некоторых групп онкологических и онкогематологических больных, а также при анемиях вследствие химиолучевой терапии. Возможность купирования анемии при опухоли с помощью рекомбинантного ЭПО была впервые продемонстрирована более 15 лет назад [13]. С 2002 г. для лечения анемии, связанной с химиотерапией больных немиелоидными опухолями, американской организацией FDA разрешено использование рч-ЭПО пролонгированного действия.

Лечение анемии онкологических больных рч-ЭПО может быть эффективным по следующим причинам:

- многие онкологические больные имеют недостаточный уровень эндогенного эритропоэтина (не соответствующий уровню анемии) [14]. Поэтому пациенты с некоторыми гемобластозами, у которых исходный уровень эндогенного эритропоэтина превышает 500 мМЕ/мл, не отвечают на лечение [15];

- введение эритропоэтина вызывает пролиферацию эритроидных предшественников, поврежденных миелосупрессивной терапией [16].

Использование и эффективность рч-ЭПО у онкологических больных, получающих ХТ

Во множестве исследований на разных группах онкологических больных установлено, что рекомбинантный эритропоэтин повышает уровень гемоглобина и уменьшает потребность в гемотрансфузиях. Например, 375 больных солидными опухолями и немиелоидными гемобластомами после снижения уровня гемоглобина на фоне ХТ были рандомизированы на рч-ЭПО 150–300 ед/кг или плацебо 3 раза в неделю в течение 12–24 нед. Потребность в гемотрансфузии составила 24,7 против 39,5% ($p=0,0057$), отмечено повышение уровня гемоглобина на 2,2 против 0,5 г/дл ($p<0,001$) [17]. Результаты метаанализа данных 22 многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследований также показали, что рч-ЭПО уменьшает потребность в гемотрансфузиях у пациентов, получающих ХТ [18]. Сходные результаты получены и при использовании дарбепоедина альфа [19].

В трех нерандомизированных кооперативных исследованиях, включивших более 7 000 пациентов с немиелоидными опухолями [20–23] и по крайней мере в одном рандомизированном исследовании [17] показано, что рч-ЭПО может улучшать качество жизни пациента. Исследования последних лет, включающие тысячи больных [24, 25], подтверждают улучшение качества жизни онкологических больных с анемией, леченных эритропоэтином, в том числе при повышении уровня гемоглобина с 11,0 до 12,0 г/дл [26].

Использование и эффективность рч-ЭПО у онкологических больных, не получающих ХТ или ЛТ

В последнее время опубликованы результаты четырех исследований лечения эритропоэтинами анемии у онкологических больных, не получающих химиолучевой терапии. В одном из них 989 пациентов с уровнем гемоглобина ниже 11 г/дл были рандомизированы на дарбепоедин или плацебо, лечение продолжалось 16 нед (+дополнительно 16 нед наблюдения). Потребность в гемотрансфузиях в двух группах статистически достоверно не различалась (18 и 24%), но смертность оказалась более высокой в группе дарбепоедина (26 против 20%). Второе плацебоконтролируемое исследование было спланировано (предполагали набрать 300 пациентов) для изучения влияния эритропоэтина на качество жизни больных немелкоклеточным раком легкого. Исследование пришлось закрыть после набора 70 больных в связи с явно более высокой смертностью в группе эритропоэтина [2].

Влияние рч-ЭПО на продолжительность жизни онкологических больных

Поскольку главным критерием эффективности любого лекарственного средства при лечении онкологического больного является увеличение продолжительности жизни, изучалось влияние использования рч-ЭПО на этот показатель.

Метаанализ, включавший материалы 19 рандомизированных исследований, опубликованных до 2001 г., не позволил сделать определенного заключения о влиянии лечения эритропоэтином на продолжительность жизни пациентов [27, 28].

Необходимость прояснить этот вопрос обострилась в связи с появлением двух публикаций, свидетельствующих, что лечение эритропоэтинами может быть опасным в некоторых группах онкологических больных. Предварительные результаты одного из этих исследований (Breast Cancer Erythropoietin Survival Trial — BEST) появились в 2003 г., окончательные детально представлены в 2005 г. [29]. Исследование планировалось с целью изучения влияния эритропоэтинов на выживаемость больных. В исследование были включены 939 больных с метастатическим раком молочной железы из 20 стран. Пациентам с уровнем гемоглобина менее 13 г/дл назначали рч-ЭПО или плацебо в течение 12 мес с целью поддержания уровня гемоглобина между 12 и 14 г/дл. Исследование было прекращено в связи с явно меньшей продолжительностью жизни в группе больных, получающих эритропоэтин. Необходимо отметить, однако, что исходно анемия в группе получавших рч-ЭПО была более тяжелой, чем в группе получавших плацебо (доля пациентов с уровнем гемоглобина ниже 10,5 г/дл составляла 14 и 11% соответственно). В 2003 г. появилось еще одно исследование, заставившее усомниться в том, что эритропоэтины всегда полезны онкологическим больным. М. Henke и соавт. [30] изучали эффект лечения анемии эритропоэтином бета у 351 пациента с опухолями головы и шеи, получавших ЛТ. Целью введения рч-ЭПО была нормализация уровня гемоглобина (>14 г/дл у женщин и >15 г/дл у мужчин). Длительность периода без прогрессирования оказалась неожиданно меньшей в группе с эритропоэтином по срав-

Таблица 2. Подбор и коррекция доз рч-ЭПО [1, 14, 32–34]

Начальная дозировка	Изменение дозы при отсутствии ответа	Коррекция дозы по уровню ответа
Рч-ЭПО 150 ед/кг 3 раза в неделю подкожно (п/к)	Увеличить дозу рч-ЭПО до 300 ед/кг 3 раза в неделю п/к	Если уровень гемоглобина увеличивается более чем на 1 г/дл за 2 нед, доза должна быть уменьшена на 25%
Рч-ЭПО 40 000 единиц в неделю п/к	Увеличить дозу рч-ЭПО до 60 000 ед в неделю п/к	Если уровень гемоглобина достигает 12 г/дл, следует отменить терапию
Дарбепоедин 2,25 мкг/кг 1 раз в неделю п/к	Увеличить дозу дарбепоедина до 4,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к	Если уровень гемоглобина снизился и составляет менее 12 г/дл, следует возобновить лечение в дозе, на 25% меньше предыдущей
Дарбепоедин 500 мкг 1 раз в 3 нед п/к		
Альтернативный режим		
Рч-ЭПО 80 000 ед. каждые 2 нед п/к рч-ЭПО 120 000 ед. каждые 3 нед п/к		

нению с плацебо ($p=0,0008$). Обращает внимание, что целевой уровень гемоглобина в этих двух исследованиях оказался выше, чем в большинстве других.

Предупреждения

Основываясь на полученной к настоящему времени информации, американская комиссия FDA (2007 г.) снабдила инструкции по использованию рекомбинантных эритропоэтинов следующими предупреждениями [2, 31]:

- для профилактики тяжелых кардиоваскулярных осложнений, артериальных и венозных тромботических эпизодов введение эритропоэтинов необходимо начинать с минимальных доз, постепенно поднимая уровень гемоглобина до такого, который позволяет исключить гемотрансфузии;

- эритропоэтины увеличивают риск смерти от кардиоваскулярных осложнений, если уровень гемоглобина превышает 12 г/дл;

- использование эритропоэтинов у онкологических больных в дозах, приводящих к повышению уровня гемоглобина до 12 г/дл и выше:

- укорачивает период до прогрессирования у больных опухолями головы и шеи, получающих лучевую терапию;

- уменьшает выживаемость и увеличивает смертность в связи с прогрессированием у больных метастатическим раком молочной железы, получающих ХТ;

- увеличивает риск смерти онкологических больных с активным течением опухоли, не получающих ХТ или ЛТ. Эритропоэтины не показаны больным этой группы;

- пациенты, получающие рч-ЭПО перед хирургическим вмешательством с целью уменьшения объема гемотрансфузионной терапии после операции, имеют повышенный риск венозных тромбозов. Дарбепоедин не должен использоваться в этой ситуации.

Современные клинические рекомендации по использованию рч-ЭПО для лечения анемии у онкологических больных представлены в табл. 2 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Treatment-Related Anemia. V.3.2007).

В настоящее время существуют следующие типы рекомбинантных человеческих эритропоэтинов и лекарственных формы: эпозин альфа (Эпрекс), эпозин бета (Рекормон, Веро-эпозин и др.), эпозин омега. Все три молекулы имеют последовательность аминокислот человеческого эпозина, но различаются по количеству полисахаридных цепей углеводов, в связи с чем имеются небольшие различия в фармакокинетике и фармакодинамике. Недавно появился дарбепоедин альфа, который в отличие от человеческого эритропоэтина имеет пять N-связанных углеводных цепей вместо трех, более высокие молекулярную массу и содержание сиаловых кислот, а также характеризуется более длительным периодом полувыведения, в связи с чем может вводиться реже, чем другие рч-ЭПО (вместо эпозина альфа в фиксированной дозе 40 000 ед. 1 раз в неделю можно вводить дарбепоедин в дозе 200 мкг подкожно 1 раз в 2 нед).

Наш опыт использования рекомбинантного

эритропоэтина-бета для лечения постцитостатического анемического синдрома

Впервые эритропоэтин бета (Рекормон) нами был применен в 1998 г. у больных с индолентными лимфомами, с 2004 г. при-

меняется также у пациентов с множественной миеломой, хроническим лимфолейкозом, а также у больных миелодиспластическим синдромом (МДС) с исходным уровнем эндогенного эритропоэтина менее 300 МЕ/мл. С 2006 г. в нашу клиническую практику был включен также эритропоэтин бета отечественного производства (Веро-эпозин). В течение 2005–2006 гг. мы использовали рч-ЭПО для лечения постцитостатической и метапластической анемии у 25 больных (11 мужчин, 14 женщин) в возрасте 18–75 лет (медиана 54 года). Абсолютное большинство (80%) этих пациентов получали повторные курсы ХТ по поводу опухолей кроветворения, в том числе 9 человек при проведении высокодозной ХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтической ткани (при анемии с исходным уровнем гемоглобина 8,7–11 г/дл). Еще четверо больных были трансфузионно зависимыми (пациенты с МДС, требующие регулярных трансфузий эритроцитарной массы по жизненным показаниям). В группе преобладали пациенты с множественной миеломой и лимфомами (по 8 человек), также были больные хроническим лимфолейкозом (3), МДС (4), гранулоцитарной саркомой (1) и нефробластомой (1). В половине случаев использовался Веро-эпозин, в половине — Рекормон. Профиль безопасности и эффективности Веро-эпозина соответствует международным требованиям, предъявляемым к данной группе лекарственных средств, что позволило представить результаты исследования консолидированно.

Эффективность и переносимость лечения оценивали в динамике по:

- степени выраженности анемии;

- потребности в гемотрансфузионной терапии;

- наличие побочных действий препарата (неконтролируемая медикаментозно артериальная гипертензия, развитие венозных и артериальных тромбозов).

Трудности оценки эффекта рч-ЭПО возникали в случаях быстрой регрессии опухоли на фоне ХТ, поскольку отсутствие опухоли само по себе может приводить к купированию анемии.

Рч-ЭПО назначали в начальной дозе по 150 МЕ/кг массы тела подкожно 3 раза в неделю. У всех пациентов с МДС определяли исходный уровень эндогенного эритропоэтина. Первую оценку эффекта проводили через 4 нед от начала введения препарата. При увеличении уровня гемоглобина более чем на 1 г/дл терапию продолжали в той же дозе (до уровня гемоглобина 12 г/дл). Если прироста уровня гемоглобина не отмечалось, дозу препарата удваивали (300 МЕ/кг). В случае отсутствия эффекта через 8 нед лечение прекращали.

Показаниями к проведению трансфузии эритроцитарной массы являлись:

- клинически значимая — «симптомная» — анемия (одышка, тахикардия, повышение пульсового давления, появление или учащение приступов стенокардии или ишемических мозговых атак, проявления сердечно-сосудистой недостаточности) и/или

- снижение уровня гемоглобина менее 7–8 г/дл.

Переносимость эритропоэтина бета во всех случаях оказалась хорошей. Из побочных эффектов можно отметить у двух больных (по одному в подгруппах Рекормона и Веро-эпозина) повышение уровня артериального давления (по сравнению с ис-



Наполняющий ЖИЗНЬ

- Восполняет дефицит гемоглобина (Hb)
- Эффективно корректирует анемию почечного генеза у всех групп пациентов при ХПН
- Позволяет поддерживать целевой уровень Hb при п/к введении, используя минимальную дозировку

veropharm 
Веро-эПОЭТИН
эпоэтин бета
1 000 ME
2 000 ME
4 000 ME
10 000 ME

ходным), что потребовало соответствующей коррекции гипотензивной терапии. В одном случае терапия Веро-эпоэтином осложнилась рецидивом венозных тромбозов у пациента с наследственной тромбофилией (гомоцистеинемией).

Из четырех пациентов с МДС (исходно все имели относительную недостаточность эндогенного эритропоэтина) отчетливого положительного эффекта не наблюдалось ни у одного больного даже при увеличении дозы препарата до 600 МЕ/кг на каждое введение. Имелась тенденция к снижению потребности в гемотрансфузиях у двоих (увеличение интервала между гемотрансфузиями с 4 до 6 нед). Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы, согласно которым больные МДС отвечают на введения рч-ЭПО приблизительно в 15% случаев. У пациентки с гранулоцитарной саркомой и длительной глубокой цитопенией наблюдалось снижение потребности в гемотрансфузиях.

Из 20 больных с другими опухолями прирост уровня гемоглобина и/или снижение потребности в гемотрансфузиях наблюдались у 18 человек. У девяти из них эффект возник только при увеличении дозы до 300 МЕ/кг на введение. В пяти случаях мы оцениваем эффект как «сомнительный», так как исчезновение анемии могло быть объяснено быстрой регрессией опухоли на фоне ХТ. В четырех случаях анемия была купирована у пациентов, у которых опухоль прогрессировала (т.е. эффект несомненен), в трех случаях эффект подтвержден частичным рецидивом анемии после отмены рч-ЭПО. У большинства больных с лимфопролиферациями (90%) были отмечены прирост уровня гемоглобина и/или снижение потребности в гемотрансфузиях.

Таким образом, на основании международных рекомендаций, данных литературы и собственного опыта мы можем сделать несколько заключений.

Поскольку метаанализ не показал улучшения (или ухудшения) выживаемости онкологических больных при лечении эритропоэтинами, врач должен внимательно взвесить риски и преимущества их использования и обсудить возможности лечения с пациентом.

Рекомендуется не вводить эритропоэтин онкологическому больному, не получающему в данный момент противоопухолевой терапии, до тех пор, пока не появятся новые сведения о соотношении «риск—эффект» такого лечения.

Поскольку бывает трудно дифференцировать анемию, связанную с ХТ, и опухольассоциированную анемию, предлагается использовать временной период в 6 нед после завершения химиолучевой терапии как показатель связи анемии с лечением.

У онкологических больных, получающих химиолучевую терапию, для решения вопроса об использовании эритропоэтинов предлагаются следующие рекомендации (с высокой степенью доказательности):

- уровень гемоглобина 10–11 г/дл, имеются клинические симптомы анемии — показана терапия эритропоэтином;
- уровень гемоглобина ниже 10 г/дл, имеются клинические симптомы анемии — безусловно показана терапия эритропоэтином;
- симптомы анемии отсутствуют — наблюдение или обсуждение назначения терапии эритропоэтином.

При назначении эритропоэтинов дополнительно показано применение препаратов железа, если уровень ферритина ниже 100 нг/мл, а коэффициент насыщения трансферрина менее 20%.

Эритропоэтины должны назначаться преимущественно при анемии, индуцированной химиолучевой терапией.

Л и т е р а т у р а

1. Groopman J.L., Itri L. Chemotherapy induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616–34.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Treatment-Related Anemia.V.3.2007. www.nccn.org
3. Henry D.H. Supplemental Iron: A Key to optimizing the response of cancer related anemia to rHuEPO. *Oncologist* 1998;3:275–8.
4. Blackwell K., Gascon P., Sigounas G., Jolliffe L. rHuEPO and improved treatment outcomes: potential modes of action. *Oncologist* 2004;9:41–7.
5. Varlotto J., Stevenson M.A. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):25–36.
6. Harrison L.B., Chadha M., Hill R.J. et al. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist* 2002;7(6):492–508.
7. Yasuda Y., Fujita Y., Matsuo T. et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003; 24:1021–9.
8. Leyland-Jones B. Evidence for erythropoietin as a molecular targeting agent. *Semin Oncol* 2002; 29:145–54.
9. Mittelman M., Neumann D., Peled A. et al. Erythropoietin induces tumor regression and antitumor immune responses in murine myeloma models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5181–6.
10. Steensma D.P., Loprinzi C.L. Erythropoietin use in cancer patients: a Matter of life and death? *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5865–8.
11. Maiese K., Li F., Chong Z.Z. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005; 293:90–5.
12. Ekmekcioglu S., Grimm E.A. Cytokines: biology and applications in cancer medicine. In: Holland-Frei Cancer Medicine. 6th ed. BCDecker Inc.; 2003.
13. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693–9.
14. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S. et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689–92.
15. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995;86:4446–53.
16. Krantz S.B. Erythropoietin. *Blood* 1991; 77:419–34.
17. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865–74.
18. Seidenfeld J., Piper M., Flamm C. et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1204–14.
19. Vansteenkiste J., Pirker R., Massuti B. et al. Double blind, placebo controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94 (16):1211–20.
20. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice: Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:1218–34.
21. Demetri G.D., Kris M., Wade J. et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study: Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:3412–25.
22. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19:2875–82.
23. Desai J., Demetri G.D. Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia: An evidence-based review. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:389–406.
24. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with anemia. *Cochrane Database System Rev* 2006;3:CD003407.
25. Ross S.D., Allen I.E., Henry D.H. et al. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006;28:801–31.
26. Crawford J., Cella D., Cleeland C. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002;95(4):888–95.
27. Bohlius J., Langensiepen S., Schwarzer G. et al. Erythropoietin for patients with malignant disease. *Cochrane Database System Rev* 2004; CD003407.
28. Bohlius J., Langensiepen S., Schwarzer G. et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: Results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 97:489–98.
29. Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M. et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23:5960–72.
30. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255–60.
31. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>
32. Harrison L.B., Shasha D., White C. et al. Radiotherapy-associated anemia: The scope of the problem. *Oncologist* 2000;5(Suppl 2):1–7.
33. Henry D.H. Supplemental iron: a key to optimizing the response of cancer related anemia to rHuEPO? *Oncologist* 1998;3:275–8.
34. Finch C.A. Erythropoiesis, erythropoietin, and iron. *Blood* 1982;60:1241.

33-Й ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА. Лион, Франция, 24—28 марта 2007 г.

С 25 по 28 марта 2007 г. в Лионе (Франция) состоялся 33-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ).

ЕВМТ более 30 лет занимается сбором и анализом информации о трансплантации костного мозга и других источников гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выполненных в Европе. В последние годы ЕВМТ инициирует проспективные исследования с целью внедрения новых технологий при проведении этого вида лечения.

Необходимо отметить, что объем наших знаний о трансплантации ГСК (ТГСК) постоянно растет, новые идеи, новая информация появляются ежегодно.

В этом году организационной группой конгресса было получено 823 заявки на выступления и тексты рефератов научных исследований. Часть представленных материалов была опубликована, часть продемонстрирована в процессе работы 17 секций конгресса. Для представления на секциях организационной группой конгресса были отобраны преимущественно выступления, посвященные вопросам аллотрансплантации после «режимов кондиционирования редуцированной интенсивности» (РИК), аллотрансплантации в педиатрии и при солидных опухолях, научным достижениям в понимании механизмов реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и лечения этого осложнения.

На пленарных заседаниях обсуждались вопросы формулировки целей проведения ТГСК (излечение пациентов с помощью терапевтических программ, включающих использование ГСК на определенном этапе) и возможности использования ГСК при трансплантации органов.

Впервые в рамках конгресса организован «День информации для пациентов и их семей» (1st EBMT Patient & Family Information Day). Пациенты и их семьи могли обсудить проблемы трансплантаций с врачами, медицинскими сестрами, психологами и больными, перенесшими этот вид лечения.

Обилие информации, представленной на конгрессе, не позволяет сколько-нибудь полно осветить ее в коротком обзоре, поэтому остановимся только на некоторых моментах, особенно интересных, по нашему мнению, для клиницистов.

Неродственные трансплантации. Некоторое время назад препятствием для использования ТГСК в лечении гемобластозов и другой патологии было отсутствие у пациента HLA-идентичного родственного донора. В настоящее время в связи с внедрением современных методик молекулярного типирования в Европе широко используются трансплантации от неродственных HLA-идентичных доноров. Такие трансплантации выполняются не только у молодых, но и у пациентов старшего возраста после РИК.

В главных трансплантационных центрах для установления степени HLA-совместимости больного и потенциального донора исследуют совпадения по аллелям пяти антигенов (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1), наследуемых от двух родителей. Неродственный донор считается совместимым (matched) с реципиентом, если при молекулярном HLA-типировании обнаруживается совпадение по всем десяти (10/10) или девяти аллелям (9/10). Неродственный донор считается не полностью совместимым (mismatched) с реципиентом, если при молекулярном HLA-типировании обнаруживается совпадение по 6—8 из 10 аллелей (6—8/10). Донор-сиблинг (брат или сестра от тех же родителей) может быть генотипически или фенотипически идентичен реципиенту. Для определения их совместимости допускается серологическое HLA-типирование по HLA-A, B,

DRB1. Донор-сисбс считается совместимым при совпадении 6/6 или 5/6.

К настоящему времени результаты родственных и неродственных ТГСК существенно не отличаются и анализируются вместе. Например, по заключению немецкой кооперативной группы, трансплантация аллогенных ГСК от совместимого (9/10) неродственного донора должна рассматриваться в качестве эквивалента (по показателю выживаемости) родственной пересадке у пациентов старше 50 лет с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) промежуточного или высокого риска. Заключение сделано на основании анализа результатов трансплантации у 360 больных в возрасте 50—73 лет (медиана 57 лет), причем у половины из этих пациентов (184 человека) была выполнена неродственная трансплантация. Отмечено, что при ОМЛ в продвинутых стадиях и у пациентов с высоким цитогенетическим риском неродственная ТГСК имела преимущества по бессобытийной выживаемости при сравнении с родственной.

В качестве источника ГСК при неродственной трансплантации используют как костный мозг (КМ), так и стволовые клетки периферической крови (СКПК). Сравнение эффективности трансплантатов этих двух видов проводилось группой сотрудников ЕВМТ (Acute Leukaemia Working Party). Взрослым пациентам ($n=782$) в ремиссии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) были выполнены неродственные ТГСК после миелоаблативной подготовки: 422 больным трансплантирован КМ, 360 — СКПК. Трансплантации имели сходные результаты, если были выполнены у больных в 1-й ремиссии ОЛЛ. При неродственной трансплантации во 2-й и последующих ремиссиях меньше рецидивов возникло в группе, получившей в качестве трансплантата КМ. Эффект, возможно, был связан с более частым использованием Т-деплеции при трансплантации СКПК.

Режимы кондиционирования редуцированной интенсивности. Еще одним препятствием широкого использования ТГСК была высокая смертность в связи с токсичностью предтрансплантационной подготовки среди пациентов старше 50 лет, имеющих сопутствующую патологию или длительную химиолучевую терапию в анамнезе. Разработка РИК позволила обойти эти препятствия.

РИК использовали сначала только у пациентов старшей возрастной группы, так как считалось, что они оказывают меньшее, чем стандартные миелоаблативные режимы, противоопухолевое воздействие. Но на этом конгрессе представлены данные об эквивалентной эффективности двух групп режимов подготовки.

По данным Acute Leukaemia Working Party, в ЕВМТ с 1999 по 2005 г. зарегистрировано 1596 неродственных ТГСК больным ОМЛ после миелоаблативного кондиционирования (МК) и 488 — после РИК. Не обнаружено статистически достоверных различий в выживаемости, свободной от лейкоза, в когортах больных разного возраста, получивших различные режимы кондиционирования. Авторы делают заключение, что использование МК и РИК при неродственных трансплантациях ГСК по поводу ОМЛ приводит к схожим результатам.

Немецкой группой проведено сравнение результатов лечения двух групп пациентов. 1-я группа состояла из 23 больных ОМЛ с плохим прогнозом в 1-й ремиссии в возрасте 29—63 лет (медиана 47 лет), у которых после предварительной циторедуктивной химиотерапии (FLAMSA) были выполнены родственные ($n=10$) или неродственные ($n=13$) ТГСК с РИК (тотальное облучение тела — TOT 4 Гр, циклофосфамид, АТГ). Во 2-ю группу вошли 18 больных ОМЛ без факторов плохого прогноза

в 1-й ремиссии моложе 55 лет. Пациентам после стандартной миелоаблативной терапии выполнялась Т-ГСК от родственного донора. Лечение обеих групп пациентов проводилось в одном и том же центре, в один и тот же временной период (1999–2006 гг.). Частота рецидивов, общая выживаемость и выживаемость, свободная от лейкоза, оказались идентичными в двух группах. Авторы делают заключение, что у больных ОМЛ в 1-й ремиссии FLAMSA-РИК имеет противоопухолевый эффект, аналогичный получаемому на стандартном миелоаблативном протоколе. Длительная выживаемость была достигнута и у пациентов высокого риска.

Эффективность РИК, в том числе у пациентов с плохим прогнозом, также подтверждается в других исследованиях. РИК, включающий флударабин ($5 \times 30 \text{ мг/м}^2$), BCNU ($2 \times 200 \text{ мг/м}^2$) и мелфалан (140 мг/м^2), использовался перед аллогенной ТГСК у 133 пациентов, абсолютное большинство из которых (106 человек) имели рецидив или рефрактерность опухоли к терапии. Данный режим кондиционирования оказался особенно эффективным в продвинутых стадиях ОМЛ.

Другая схема РИК (предложенная Sh. Slavin) была использована у 114 пациентов с ОМЛ в возрасте 22–65 лет (медиана 55 лет), из которых 74 были с впервые выявленным, 40 — с вторичным ОМЛ. Режим (флударабин 180 мг/м^2 , бусульфид 8 мг/кг , АТГ 40 мг/кг) оказался хорошо переносимым как при родственных, так и при неродственных пересадках. Максимальная смертность, связанная с трансплантацией, в течение первого года составила всего 14%. Отдаленные результаты лечения были сходными в группах с впервые выявленным и вторичным ОМЛ, что заставило авторов сделать заключение о необходимости поиска донора для трансплантации при постановке диагноза ОМЛ всем

пациентам. Современные повсеместно принятые подходы к определению показаний для выполнения трансплантации при разных вариантах острых лейкозов представлены в таблице.

Больные грибвидным микозом и синдромом Сезари, рефрактерные к трем линиям стандартной терапии, обычно имеют тяжелое клиническое состояние и короткую продолжительность жизни. Аллогенная ТГСК после миелоаблативной подготовки у таких пациентов обычно не используется из-за высокой смертности, связанной с трансплантацией. Обнадешивающие результаты были получены при выполнении аллогенных ТГСК после РИК (флударабин/циклофосфамид/ТОТ-200 или пентостатин/ТОТ-200). Из 15 пациентов (стадия болезни IIIВ – IVВ) 10 живы в течение 2–73 мес, причем 9 имеют полную ремиссию, вероятность 5-летней выживаемости, свободной от болезни, составляет 60%. Авторы считают результат лечения проявлением эффекта «трансплантат против болезни».

Еще одним показанием для использования РИК является рецидив после аллогенной трансплантации. British Society for Blood and Marrow Transplantation представило ретроспективный анализ результатов лечения 74 пациентов, получивших вторую аллогенную трансплантацию с подготовкой РИК (флударабин-содержащие режимы). Смертность, связанная с трансплантацией, оказалась низкой (14%) в группе больных, получивших вторую трансплантацию спустя 11 мес после первой, даже при использовании неродственного донора. Общая выживаемость превысила 30% в течение двух лет наблюдения.

Место трансплантации в программе лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ). Ранняя аллогенная ТГСК до последнего времени рассматривалась как терапия первой линии при ХМЛ. В связи с улучшением лекарственной терапии и из-за сохране-

Показания для проведения ТГСК у взрослых

Нозология	Фаза болезни	А л л о г е н н а я донор- совместимый сбллинг	Т Г С К совместимый донор*	Т Г С К несовместимый донор**	Ауто-ТГСК
ОМЛ	ПР1 (низкий риск)	К	И	Нет	К
	ПР1	С	К	И	С
	(промежуточный и высокий риск)				
	ПР2	С	К	И	С
	ПР3, начало рецидива	С	К	И	Нет
	М3, молекулярная персистенция	С	К	Нет	Нет
	М3, молекулярная ПР2	С	К	Нет	С
	Рецидив или рефрактерность	К	И	Нет	Нет
ОЛЛ	ПР1 (низкий риск)	И	Нет	Нет	И
	ПР1 (высокий риск)	С	С	К	И
	ПР2, начало рецидива	С	С	К	Нет
	Рецидив или рефрактерность	К	Нет	Нет	Нет
ХМЛ	1-я хроническая фаза	С	С	Нет	И
	Все другие, кроме БК	С	С	К	И
	БК	Нет	Нет	Нет	Нет
Миелопролиферативные болезни		К	К	И	К
МДС	РА, РАИБ	С	С	К	К
	РАИБт, втОМЛ в ПР1,2	С	К	К	К
	Более продвинутые стадии	С	К	И	Нет
ХЛЛ	Плохой прогноз	С	С	И	К
В-клеточные НХЛ: диффузная крупноклеточная	ПР1 (промежуточный/высокий риск — ПР1 в дебюте)	Нет	Нет	Нет	К
	ХЧ-рц, 2 и более ПР	И	И		С
	Рефрактерность	И	И		Нет
	ПР1	И	И	Нет	С
	ХЧ-рц, 2 и более ПР	И	И		С
	Рефрактерность	И	И		Нет
	мантимальной зоны				

Продолжение таблицы

Нозология	Фаза болезни	А л л о г е н н а я донор- совместимый сиблинг	с о в м е с т и м ы й донор*	Т Г С К несовместимый донор**	Ауто-ТГСК
лимфобластная и Беркитта	ПР1 ХЧ-рц, 2 и более ПР	И К	Нет И	Нет	К С
фолликулярная	Рефрактерность ПР1 (промежуточный/высокий риск) ХЧ-рц, 2 и более ПР	И Нет	И Нет	Нет	Нет К
	Рефрактерность	К И	К И		С Нет
Т-клеточная НХЛ	ПР1 ХЧ-рц, 2 и более ПР	И И	Нет И	Нет	К К
	Рефрактерность	И	И		Нет
ЛХ	ПР1 ХЧ-рц, 2 и более ПР	Нет И	Нет И	Нет И	Нет С
	Рефрактерность	И	И	Нет	К
Множественная миелома		К	И	Нет	С
Амилоидоз		К	И	Нет	К
Тяжелая апластическая анемия	Впервые выявленная Рецидив/рефрактерность	С С	Нет С	Нет К	Нет Нет
ПНГ		С	К	К	Нет
Рак молочной железы	Адьювантная терапия или инфильтрирующие формы Метастатический отвечающий	Нет И	Нет И	Нет	И И
Герминогенные опухоли	ХЧ-рц Рефрактерность	Нет Нет	Нет Нет	Нет	С К
Рак яичника	Минимальная резидуальная болезнь Рефрактерность	Нет И	Нет И	Нет	И Нет
Глиома	Постоперационно	Нет	Нет	Нет	И
Мелкоклеточный рак легкого		Нет	Нет	Нет	И
Рак почки	Метастатический	И	И	Нет	Нет
Иммунные цитопении		И	Нет	Нет	К
Системные коллагенозы		И	Нет	Нет	К
Ревматоидный артрит		Нет	Нет	Нет	К
Болезнь Крона		Нет	Нет	Нет	К
Рассеянный склероз		Нет	Нет	Нет	И

Примечание. * Совместимый неродственный донор/донор родственного, несовместим с реципиентом по одному HLA-антигену. ** Неродственный не полностью совместимый донор/донор родственного, несовместим с реципиентом более чем по одному HLA-антигену. ПР — полная ремиссия, БК — бластный криз, ХЧ-рц — химиочувствительный рецидив, НХЛ — неходжкинская лимфома, РА — рефрактерная анемия, РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов, РАИБт — рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации, втОМЛ — вторичный ОМЛ. С — трансплантацию признают «стандартом ведения больного» в случаях, когда результаты ее использования (на указанном этапе болезни у пациентов с указанными факторами риска) превосходят получаемые другими методами лечения. «С» не означает, что этот вид лечения оптимален у каждого конкретного пациента. Лечение может быть выполнено в любом специализированном центре, имеющем опыт работы с ГСК.

К — «клиническая опция», трансплантация используется в рамках, которые раньше определялись как «клинический протокол». Показания этой категории указывают, что трансплантация является возможным методом лечения конкретного пациента, но требуются внимательная оценка и обсуждение с больным ее риска и преимуществ с учетом степени совместимости донора, индивидуальный подбор режима кондиционирования. Лечение может выполняться только в центрах, имеющих особую инфраструктуру и большой опыт проведения трансплантаций. И — показания к трансплантации классифицированы как «исследовательские» из-за отсутствия достаточного количества данных, позволяющих оценить ее эффективность при данных клинических ситуациях. «Нет» — «не рекомендуется», трансплантация не показана пациентам с заболеваниями в ранних стадиях, имеющим хороший прогноз при стандартной медикаментозной терапии, и в ситуациях, когда продвинутая стадия болезни или плохой соматический статус пациента делают шанс успеха трансплантации КМ чрезвычайно малым.

ния определенного процента смертности, связанной с трансплантацией, представления о месте трансплантации в лечении таких больных изменились.

Немецкой группой по изучению ХМЛ было предпринято рандомизированное контролируемое исследование для выявления наилучшего пути лечения больного с впервые

выявленным ХМЛ. В исследование был включен 621 больной. В течение первых 8 лет от момента постановки диагноза кривая выживаемости больных, получавших медикаментозную терапию, была выше, чем у больных, подвергнутых ТГСК. После 8 лет кривые не различались. 5- и 10-летняя выживаемость составила 62 и 53% соответственно для группы ТГСК и 73 и 52% для группы лекарственной терапии. Сделан вывод: в качестве терапии первой линии при ХМЛ в большинстве случаев необходимо использовать современную лекарственную терапию. Иной подход возможен при желании пациента, в случаях низкого трансплантационного риска, по экономическим причинам. ТГСК безусловно показана пациентам, не имеющим эффекта от лекарственной терапии или в раннем рецидиве.

Влияние приема иматиниба на исход последующей аллогенной трансплантации изучалось у 205 больных ХМЛ, не имевших эффекта или плохо переносивших лечение иматинибом. Медиана интервала от диагноза до трансплантации составила 9 мес (разброс 4–130 мес), у большинства пациентов ($n=163$) сохранялась 1-я хроническая фаза болезни. В случае, если трансплантация была произведена в течение 12 мес от момента постановки диагноза и у больного сохранялась хроническая фаза болезни, предшествующее лечение иматинибом не влияло непосредственно на выживаемость после трансплантации или посттрансплантационную смертность.

В связи с достаточно высокой токсичностью стандартной подготовки к трансплантации больных ХМЛ (включающей пероральный прием бусульфана или ТОТ) было предпринято исследование нового режима: треоосульфат 14 г/м²/сут в дни -6, -5, -4, флударабин 30 мг/м²/сут в дни -6, -5, -4, -3, -2, и, в случае неродственной ТГСК, АТГ в общей дозе 6 мг/кг. Режим характеризовался хорошей переносимостью, низкой частотой острой РТПХ, высокой противолейкозной активностью. Рекомендован авторами для подготовки к трансплантации после лечения иматинибом.

Аутологичная трансплантация остается широко используемым методом лечения, особенно у пациентов с лимфоидными опухолями. Основная проблема — высокая частота рецидивов. Своевременная диагностика начала рецидива и предпринятое по его поводу лечение может сказаться на отдаленных результатах терапии.

Для подтверждения и контроля полноты ремиссии предложено использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). ПЭТ-положительная ремиссия после выполнения химиотерапии является фактором крайне высокого риска рецидива лимфомы после аутологичной трансплантации, такие больные нуждаются в проведении альтернативного экспериментального лечения.

Особенно полезна ПЭТ после аллогенной трансплантации, когда есть возможность (при мониторинговании остаточной болезни и начала рецидива) своевременного назначения иммунотерапии — переливания лимфоцитов донора.

Так же, как аллогенная трансплантация входит в программу лечения ХМЛ, однократная или двойная аутологичная трансплантация входит в современные программы лечения множественной миеломы (ММ). Предлагавшаяся в свое время тандем-трансплантация (ауто-алло с миелоаблативным режимом) не имела большого успеха в связи с высоким уровнем тяжелой хронической РТПХ.

UK Myeloma Forum представил на EBMT результаты проспективного исследования лечения больных ММ тандем-трансплантацией после РИК, включавшего кэмпас. Аутологичная трансплантация была выполнена 37 пациентам в возрасте 37–65 лет (медиана 52 года). Смертности, связанной с трансплантацией, не наблюдалось. Аллогенная трансплантация была проведена у 32 больных в сроки от 3 до 13 мес (медиана 4 мес), для подготовки использовали мелфалан 140 мг/м², флударабин 150 мг/м² и кэмпас-ИН 60 или 100 мг. Смертность, связанная с трансплантацией, в первые 100 дней составила

6%, в течение года — 15%. Хроническая РТПХ возникла у 53% больных, но была тяжелой только в 9,4% случаев. 24 пациента живы в течение 30 мес (15–57 мес). Прогнозируемая общая 3-летняя выживаемость составляет 67%.

В другом исследовании сравнивали двойную аутологичную и тандем-трансплантацию у больных ММ высокого риска моложе 66 лет. РИК перед аллогенной трансплантацией включал флударабин, АТГ и бусульфат в низких дозах. Лечение оказалось более эффективным в группе двойной аутологичной трансплантации: медиана общей выживаемости составила 59 против 35 мес ($p=0,016$).

На конгрессе отмечено увеличение частоты использования аллогенных трансплантаций после РИК у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) в рамках клинических исследований. Трансплантационный центр в Хьюстоне (США) представил результаты выполнения аллогенных ТГСК после РИК (флударабин 125–130 мг/м² за 4–5 дней, мелфалан 140 мг/м² в/в за 2 дня, АТГ 6 мг/кг за 3 дня) у 58 больных ЛХ в возрасте 15–59 лет (медиана 32 года) с рецидивами после аутологичной трансплантации или при рефрактерности к лечению. Неродственные трансплантации были выполнены у 33, родственные — у 25 больных. Смертность, связанная с трансплантацией, в течение первых 100 дней составила 7%, в течение двух лет — 15%. Живы 32 (62%) пациента в течение 24 мес (4–78 мес), из них 23 находятся в ремиссии. Учитывая значительную предлеченность этой группы больных, авторы считают результаты лечения весьма обнадеживающими. К сожалению, прогрессирование болезни остается основной проблемой.

Другая группа американских авторов сравнивала использование двух схем РИК: ТОТ в дозе менее 500 сГр, бусульфат < 9 мг/кг, мелфалан < 150 мг/м² и режима подготовки флударабин + ТОТ в дозе 200 сГр без бусульфана/мелфалана. Лечение выполнялось у 143 больных с рецидивами и рефрактерной ЛХ, результаты оказались значительно хуже, чем в предыдущем исследовании. Смертность, связанная с трансплантацией, составила 33% в течение двух лет. Вероятность жизни в течение двух лет оценивается в 37%.

Интересное сообщение представлено группой Lymphoma WP of the EBMT, которой выполнена ретроспективная оценка эффекта инфузии лимфоцитов донора 30 больным ЛХ после аллогенной трансплантации с РИК в период 1995–2005 гг. Из 30 пациентов 9 достигли полного или частичного ответа без какой-либо дополнительной терапии, в четырех случаях болезнь стабилизировалась, 16 больных не имели никакого эффекта. Ответ на инфузию лимфоцитов донора не сопровождался развитием РТПХ. Медиана общей выживаемости после инфузии донорских лимфоцитов составила 14 мес. Авторы констатируют наличие эффекта «трансплантат против болезни».

Показания к трансплантации ГСК

Аллогенная трансплантация от совместимого донора (как родственного, так и неродственного) может входить в программу лечения больного на определенном этапе. В некоторых случаях трансплантация показана в качестве терапии первой линии, например при апластической анемии у пациентов до 40 лет. В некоторых случаях — для консолидации ремиссии, полученной в результате химиотерапии, например при Ph+ ОЛЛ. Иногда трансплантация необходима при недостаточной эффективности лекарственного лечения; так, при лечении ХМЛ иматинибом показаниями к трансплантации КМ являются отсутствие гематологического ответа через 3 мес, большого цитогенетического ответа через 6 мес и полного цитогенетического ответа через 12 мес.

Поскольку поиск совместимого донора занимает определенное (иногда длительное) время, любому пациенту, в программу лечения которого входит трансплантация КМ, его необходимо начинать сразу после постановки диагноза.

Подготовлено К.Н. Мелковой
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

ДЕБАТЫ ПО МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ

25 мая 2007 г. в Москве состоялся одноименный симпозиум, посвященный проблеме миелодиспластических синдромов (МДС). Мероприятие, организованное подразделением фармацевтической компании «Янссен-Силаг (Орто-Биотек)», носило образовательный характер и проходило как в форме лекций, так и в виде интерактивного рабочего совещания. Основными вопросами являлись необходимость улучшения диагностики МДС и применение новых подходов к терапии, включая применение гипометилирующих агентов, а именно — децитабина.

В своем приветствии английский журналист Джон Клэр, открывший симпозиум, сообщил, что на этой «столь впечатляющей встрече» присутствуют около 250 специалистов со всей России. Далее были представлены участники мероприятия, председателями которого были проф. В.Г. Савченко и Карлос де Кастро. Во вступительном слове Джон Клэр подчеркнул, что Россия — первая страна после США, стоящая на передовых позициях «по запуску децитабина» в практической медицине.

Далее выступил В.Г. Савченко, который в нестандартной и заинтересовывающей аудиторию форме представил клиническое описание случая последовательно развивавшихся состояний: апластической анемии, рефрактерной цитопении с мультилинейной дисплазией, рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ), хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), острого миелоидного лейкоза. Описание каждого из этапов болезни сопровождалось комментариями о диагностике, цитогенетической картине, лечении и его результатах (от применения иммуносупрессантов до цитозар-антрациклиновых программ, трансплантации костного мозга и трансфузии лимфоцитов донора костного мозга). Автор обратил внимание на важность каждого этапа болезни, с любым из которых может столкнуться врач в повседневной практике. В заключение В.Г. Савченко отметил (что представляется важным с точки зрения понимания болезни. — Ред.), что при МДС опухолевый субстрат очень мал или плохо детектируется, однако при этом происходят опухолевая экспансия и вытеснение нормального кроветворения. Все это определяет мишень новых препаратов — «тлеющую лейкемию».

С докладом «Обзор клинической практики и развития терапевтических подходов к лечению пациентов с МДС в России» выступила Е.Н. Паровичникова. Доклад носил как критический, так и конструктивный характер. Автор отметила, что существует недопонимание названия МДС, поскольку синдром как таковой не воспринимается как отдельное заболевание (стволовой кроветворной клетки). В этой связи было предложено изменить термин «миелодиспластические синдромы» на «миелодиспластические заболевания». Кроме того, было отмечено, что в России не существует регистра онкогематологических заболеваний. Нет реальной информации о заболеваемости МДС, отсутствует сравнение общей выживаемости больных МДС и здоровых лиц. В этом свете, как заявила докладчик, мы решили инициировать соответствующую работу в 29 регионах России. Далее были приведены эпидемиологические показатели по острым лейкозам (ОЛ) в городах с населением свыше 1 млн.

В клинических испытаниях леналидомида и 5-азацитина, в которые отбор больных в конечном итоге проводился референсной лабораторией, произошло существенное сокращение количества отобранных больных. При менее строгой селекции пациентов реальные результаты лечения МДС были бы хуже. На основании этого автор указала на важность проведения адекватного лабораторного исследования для правильного диагноза.

В заключение Е.Н. Паровичникова осветила общую программу подходов к терапии МДС, используемую в ГНЦ.

Пьер Фено (Франция) в сообщении «Различные подходы в диагностике и классификации МДС» привел эпидемиологические данные о МДС в разных странах. Средняя ежегодная заболеваемость в Европе составляет 3–5 случаев на 100 000 населения в год. В Японии реже встречаются случаи синдрома 5q-, что определяет в среднем более плохой прогноз больных в этой стране. Этиология МДС остается полностью не изученной. В пользу генетической предрасположенности свидетельствуют случаи заболевания у детей с нейрофиброматозом и синдромом Дауна. К факторам риска окружающей среды относят бензин, пестициды, гербициды, возможно, табакокурение.

Докладчик более подробно остановился на цитогенетических особенностях МДС. Частота хромосомных аномалий в среднем составляет около 50%. По данным германо-австрийско-испанской группы, аномалия 3q26, более пяти аномалий и наличие более трех аномалий в сочетании с 5q- характеризуются неблагоприятным прогнозом, что может быть в дальнейшем учтено в Международной числовой системе оценки прогноза МДС (IPSS). Автор описал и другие особенности МДС, которые могут иметь патогенетическое значение: аномалии генов RAS, TP53, P15, NFB, иммунологические нарушения, например, со стороны Т-лимфоцитов, усиленный ангиогенез, усиленный апоптоз при «ранних» вариантах МДС и сниженный апоптоз при «поздних» вариантах. П. Фено также представил общий обзор диагностики, классификации и прогноза МДС.

Следующий докладчик, М. Дикато (Нидерланды), посвятил выступление традиционной проблеме МДС — анемии, ее прогностической значимости и терапии. Уровень гемоглобина, по данным ECAS (Европейское эпидемиологическое исследование анемии в онкологии), имеет значение при таких гемобластозах, как множественная миелома, неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина и хронический лимфолейкоз. При всех этих заболеваниях лечение эритропоэтином альфа (ЕРО) в дозе 40 000 МЕ в неделю позволило повысить уровень гемоглобина, уменьшить трансфузионную зависимость и повысить качество жизни (КЖ). Изучение КЖ проводилось с использованием FACT-An Scale и CLAS Scores, с помощью которых было продемонстрировано улучшение физической и психической составляющих КЖ. На ряде примеров клинических исследований автор наглядно показал успехи лечения ЕРО.

В лекции В. Сантини (Италия) «Подходы к лечению анемии у пациентов с МДС» были представлены общие подходы к терапии МДС: при низком риске — уменьшение выраженности цитопении, при высоком риске — уничтожение опухолевых клеток. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) увеличивает абсолютное число нейтрофилов, но не увеличивает выживаемость. Более чем у 50% всех больных МДС определяется анемия с уровнем гемоглобина менее 10 г/дл. При этом многие пациенты (более 80%) нуждаются в гемотрансфузиях эритроцитов, что приводит к «перенасыщению, перегрузке» организма железом и требует назначения комплексов железа («хелирования»). Анемия является причиной коррекции кардиальной дисфункции (у 11 из 12 трансфузионно-зависимых пациентов по сравнению с 13 из 27 у трансфузионно-независимых; $p=0,017$). Низкий уровень гемоглобина — самостоятельный статистически значимый прогностический признак развития гипертрофии миокарда. Кроме того, при уровне гемоглобина менее 10,7 г/дл отмечается снижение КЖ, что обуславливает необходимость проведения терапии анемии при уровне гемоглобина 10–11 г/дл. Докладчик продемонстрировала необходимость коррекции анемии на примере кривых выживаемости в зависимости от необходимости гемотрансфузий эритроцитов объединенных

групп больных рефрактерной анемией (РА) и рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами (РАКС). В комментариях были выдвинуты другие причины неблагоприятного прогноза у трансфузионно-зависимых пациентов: потребность в трансфузиях как проявление более агрессивного течения МДС и «перегрузка» железом. К важным факторам, определяющим необходимость в «хелировании», относят получение пациентом суммарно свыше 30 доз эритроцитов и уровень ферритина более 1000 нг/мл.

Терапия рекомбинантным человеческим ЕРО традиционно применяется при МДС в стандартных режимах. При лечении с помощью ЕРО анемии у больных МДС следует оценивать уровень эндогенного эритропоэтина. Лечение ЕРО оправдано при уровне эндогенного ЕРО менее 500 МЕ/мл. При назначении ЕРО α в дозе 150 МЕ/кг/сут частота объективного ответа составила 37% и была достоверно выше, чем в группе плацебо (11%). Другим фактором, определяющим прогноз ответа на лечение ЕРО в этом режиме, является ФАБ-вариант МДС. Назначение эпозтина альфа (эпрекса) преимущественно у пациентов с РА и РАКС оправдано с точки зрения большей эффективности (50% и 38% соответственно), при этом у пациентов с РАИБ также отмечен ответ со стороны эритроидного ростка (17%), но статистически недостоверный. Не менее важный признак, позволяющий прогнозировать ответ на терапию ЕРО — необходимость в гемотрансфузиях. Среди пациентов с анемией, которым ранее не проводили трансфузии эритроцитов, гематологическое улучшение со стороны эритроидного ростка составило 60% ($p=0,004$). В процессе терапии ЕРО часто возникает вопрос о том, как долго следует ожидать ответа на терапию. Докладчик привела данные о более высокой частоте общего ответа (45,1% при медиане продолжительности ответа 68 нед) при оценке эффекта на 26-й неделе, т.е. при длительном назначении ЕРО больным РА, РАКС и РАИБ, чем в традиционно более ранние сроки (на 12-й неделе). Помимо этого, результаты лечения ЕРО определяются дозовым режимом. Перспективным направлением терапии ЕРО можно считать ее интенсификацию (по сравнению с ранее рекомендуемой дозой 150 МЕ/кг 3 раза в неделю). Так, при использовании ЕРО по 40 000 МЕ в неделю гематологическое улучшение со стороны эритроидного ростка составило к 6 нед лечения 12,5% (малый ответ) и 0,1% (большой ответ), а при увеличении дозы ЕРО до 60 000 МЕ в неделю — 18,8 и 8,3% соответственно к 12 нед терапии среди пациентов с благоприятным прогнозом (по шкале IPSS). Эффект оценивался в соответствии с критериями Международной рабочей группы (IWG; Stasi и соавт., Ann Oncol 2004; 15:1684–90). В другом исследовании (Spiriti и соавт., Ann Hematol 2005; 84:167–76), включавшем 133 пациента, использовалась еще большая доза ЕРО: начальная («нагрузочная») доза ЕРО составила 80 000 МЕ в неделю на протяжении 4 нед, а поддерживающая терапия заключалась во введении 40 000 МЕ подкожно в течение 24 нед. К 8-й неделе лечения практически у всех больных, включая трансфузионно-зависимых (около 50% от всех включенных больных), было отмечено увеличение уровня гемоглобина. В общей группе пациентов прирост составил приблизительно 1,5 г/дл. При использовании во время поддерживающей терапии ЕРО в дозе 40 000 МЕ 2 раза в неделю к 4 нед лечения частота большого ответа составила 38,8%, а малого — 20,9%, при дозе препарата 40 000 МЕ 1 или 2 раза в неделю к 8 нед лечения частота ответов была 48,4 и 19,8% соответственно. Таким образом, при проведении более интенсивной терапии ЕРО возможно достижение общего ответа у 68% больных (у 74% — трансфузионно-независимых и у 59% трансфузионно-зависимых).

Далее автор доклада рассмотрела вопрос совместного использования ЕРО и Г-КСФ. Была приведена прогностическая модель ответа на комбинацию ЕРО и Г-КСФ в зависимости от уровня эндогенного эритропоэтина и необходимости трансфузии эритроцитов. В исследовании, включившем

60 пациентов с уровнем эндогенного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл, больные контрольной группы получали сопроводительное лечение, а больные основной группы — ЕРО α по 20 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно и Г-КСФ по 105 мкг 3 раза в неделю подкожно. Через 12 нед лечения пациенты, ответившие на терапию, продолжали получать только ЕРО α в течение 52 нед. Общий ответ на лечение ЕРО α и Г-КСФ составил 42% по сравнению с 0% в контрольной группе ($p=0,01$). Согласно обобщенным данным (129 больных в трех исследованиях) Северной группы по изучению МДС (Nordic MDS Group) с разными дозовыми режимами ЕРО + Г-КСФ улучшение эритропоэза наблюдалось в 39% случаев при медиане продолжительности ответа 23 мес. Время до трансформации МДС в ОМЛ у 25% пациентов было меньше в прогностически благоприятной группе по сравнению с неблагоприятной по вероятности ответа на терапию ЕРО + Г-КСФ (52 и 13 мес соответственно; $p=0,008$). ОМЛ развился только у 1 из 20 больных, длительно отвечавших на проводимую терапию. Продолжительность ответа статистически значимо коррелировала с прогнозом по шкале IPSS: в благоприятной и промежуточной-1 группах — 25 мес, в неблагоприятной и промежуточной-2 группах — 7 мес. Северная группа по изучению МДС оценила возможность увеличения выживаемости при лечении ЕРО + Г-КСФ по сравнению с контрольной группой (из Италии). Указанное лечение не влияло на вероятность трансформации МДС в ОМЛ, но достоверно увеличивало выживаемость пациентов с необходимостью трансфузий менее 2 доз эритроцитов в месяц.

В заключение В. Сантини указала на то, что ЕРО — основной вид терапии больных МДС низкого риска. Основными прогностически благоприятными факторами ответа на лечение являются уровень эндогенного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл, отсутствие или незначительная потребность в гемотрансфузиях. К возможным направлениям терапии МДС относят введение ЕРО в дозе более 40 000 МЕ в неделю, а также совместное применение ЕРО и Г-КСФ в резистентных случаях после 8 нед лечения одним ЕРО. Совместное использование ЕРО и Г-КСФ рекомендуется в качестве первоначальной терапии больных РАКС.

Во второй лекции «Гипометилирующие агенты и их механизм действия при МДС» П. Фено осветил механизм действия гипометилирующих (деметилирующих) препаратов (видазы и дакогена) и сообщил результаты некоторых клинических исследований. Во II фазе исследования дакогена общий ответ получен у 49% больных МДС, продемонстрировано улучшение выживаемости пациентов, принимавших препарат, по сравнению с таковой в группе сопроводительной терапии у пациентов высокого риска. Результаты терапии характеризовались высокой частотой цитогенетического ответа (до 69%). При терапии видазой частота общего ответа составила 55%, причем в группе пациентов с моносимией 7 — 44%. П. Фено подчеркнул, что деметилирующие агенты являются медленно работающими препаратами, в связи с чем (при отсутствии прогрессирования) целесообразно проведение нескольких курсов лечения.

К перспективам терапии можно отнести использование комбинаций дакогена и ЕРО, деметилирующих агентов и вальпроевой кислоты с или без полностью трансретиновой кислоты, использование видазы во время полной ремиссии после проведения интенсивной терапии.

В лекции, завершающей первую часть программы, Карлос де Кастро (США) указал на стратегические направления лечения МДС: в группе низкого риска — уменьшение выраженности цитопении и улучшение КЖ, в группе высокого риска — уничтожение опухолевого клона, увеличение выживаемости, а также уменьшение выраженности цитопении и улучшение КЖ. В III фазе клинического исследования дакогена частота полных ремиссий составила 9%, частичных — 8%, гематологического улучшения — 13%, медиана времени до отве-

Дакоген – единственный
препарат для базовой
эпигенетической терапии
миелодиспластического
синдрома (МДС)

ДАКОГЕН™
децитабин

ВОССТАНАВЛИВАЕТ БАЛАНС ГЕНОВ



ЯНССЕН-СИЛАГ
Янссен Фармацевтика Н.В.

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17 корп.3, 3 этаж
Тел.: (495) 755-8357 Факс: (495) 755-8358

та на лечение — 3,3 мес, медиана продолжительности ответа — около 10 мес. У больных первичными и вторичными МДС (что очень интересно — Ред.) частота ремиссий была одинаковой и составила 17%. Различий в эффективности дакогена в зависимости от групп риска по IPSS и от принадлежности к тому или иному ФАБ-варианту не было. В исследованиях гипометилирующих агентов показано уменьшение риска трансформации МДС в ОЛ. Сравнение дакогена с интенсивной химиотерапией продемонстрировало частоту полных ремиссий 43 и 46% соответственно, при этом медиана общей выживаемости составила 22 и 12 мес соответственно.

Отдельного внимания заслуживает лечение дакогеном ХММЛ. Частота полных и частичных ремиссий составила 14 и 11% соответственно, гематологического улучшения — 11%, стабилизации заболевания — 39%.

Безусловно, использование деметилирующих агентов относится к новым направлениям терапии МДС, и место этих препаратов окончательно не определено. Остается невыясненной возможность поддерживающей терапии деметилирующими

препаратами. Неизвестно, как долго их следует использовать и не возникнет ли рецидив после отмены.

Вторая часть симпозиума, «дебаты по МДС», представляла собой рабочие заседания нескольких групп специалистов под руководством иностранных коллег. Группы определяли наиболее интересные вопросы для обсуждения, которые были адресованы зарубежным экспертам. Рассматривались проблемы диагностики и классификации МДС, а также различных видов лечения — от применения ЕРО и децитабина до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. По окончании дебатов были подведены итоги симпозиума.

Множество вопросов и комментариев, прозвучавших во время лекций, дебатов и обсуждения, наилучшим образом отразили заинтересованность отечественных ученых и практикующих врачей в расширении знаний об МДС и актуальность проведенного мероприятия.

Подготовлено А.Д. Шириным

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Редакция журнала «ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ» просит вас ответить на ряд вопросов.

1. Какие темы и публикации в уже вышедших номерах журнала показались вам наиболее интересными?
2. Какие вопросы и проблемы требуют, по вашему мнению, более полного освещения на страницах журнала?
3. Какие статьи желательно публиковать чаще или в большем объеме (обзоры литературы, оригинальные исследования отечественных авторов, рекомендации международных рабочих групп по лечению различных видов онкогематологической патологии и т.п.)?

Ваши ответы помогут нам формировать содержание журнала с тем, чтобы оно наиболее полно удовлетворяло интересы и запросы врачей-онкогематологов. При ответе просьба указывать место работы, должность, ученое звание и научную степень, почтовый адрес (для рассылки журнала до конца года). Ответы направлять по электронной почте: shirin-crc@mtu-net.ru или по адресу: 115 478 Москва, Каширское ш., д. 24. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии гемобластозов.

Уважаемые коллеги!

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

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12313.