

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Острый миелоидный лейкоз
у детей группы неблагоприятного
прогноза: результаты ОМЛ-ММ-2000**

**Терапия больных хроническим
миелоидным лейкозом
в фазе акселерации**

**Влияние тромбоцитспецифических
антигенов на приживление
трансплантата при аллогенной
трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток**

**Вакцинация детей
с онкологическими заболеваниями**

Примените СИЛУ ФОКУСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

во второй линии терапии хронического миелоидного лейкоза

ТАСИГНА:

НОВЫЙ МОЩНЫЙ ИНГИБИТОР BCR-ABL ТИРОЗИНКИНАЗЫ ДЛЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ Ph+ХМЛ

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- 76,2% — частота достижения полного гематологического ответа (ПГО)
- 56,3% — частота достижения большого цитогенетического ответа (БЦО)
- 1,0 месяц — медиана времени достижения ПГО
- 2,8 месяца — медиана времени достижения БЦО

ХОРОШИЙ ПРОФИЛЬ ПЕРЕНОСИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

- Медиана длительности перерывов терапии Тасигной — 18 дней при медиане длительности терапии — 261 день³
- Медиана суточной дозы — 792,1 мг (при рекомендованной 800 мг/сутки)

**РЕКОМЕНДУЙТЕ ТАСИГНУ ПАЦИЕНТАМ
С ХМЛ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ И ФАЗЕ
АКСЕЛЕРАЦИИ ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ
ИЛИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ
ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ**

**Тасигна**
(нилотиниб)
Сфокусированная сила



Тасигна

(нилотиниб)

Сфокусированная сила

Регистрационное удостоверение № ЛСР-000830/08 от 18.02.2008

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Лекарственная форма: Нилотиниба гидрохлорид моногидрат. Капсулы 200 мг.

Показания: Лечение положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелолейкоза в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб.

Дозы и способ применения. Рекомендуемая доза 400 мг 2 раза в сутки. Тасигну следует принимать 2 раза в сутки (каждые 12 ч), через 2 часа после еды. После применения Тасигны принимать пищу можно не ранее, чем через 1 час.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют).

Предосторожности. Возникающие на фоне применения Тасигны тромбоцитопения, нейтропения и анемия, в большинстве случаев являются обратимыми и исчезают после временной отмены препарата или уменьшения его дозы. Необходимо проводить клинический анализ крови каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев терапии препаратом, а затем – ежемесячно или в случае клинической необходимости. С осторожностью применять у пациентов с удлинением интервала QT или риском удлинения интервала QT на ЭКГ (больных с гипокалиемией или гипомагниемией, с врожденным удлинением интервала QT, получающих лечение антиаритмическими препаратами или другими препаратами, удлиняющими интервал QT, при применении антрациклинов в высокой суммарной дозе), с наследственной непереносимостью галактозы, тяжелым дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы (в состав препарата входит лактоза), при панкреатите в анамнезе, при печеночной недостаточности. Перед применением Тасигны следует устранить такие нарушения электролитного баланса, как гипокалиемия и гипомагниемия. Не принимать Тасигну одновременно с приемом пищи.

Во время терапии Тасигной всем пациентам детородного возраста, особенно женщинам, следует использовать надежные способы контрацепции.

Взаимодействия. Соблюдать осторожность при применении вместе с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT (например, метадон, хлорохином), являющимися индукторами CYP3A4 (в т.ч. фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал и зверобой), или субстратами ферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6 и

имеющими узкий терапевтический диапазон (например, варфарин, мидазолам), а также действующие на систему выведения Р-гликопротеина.

Следует избегать одновременного применения нилотиниба с препаратами, являющимися сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, ритонавиром), а также с грейпфрутовым соком.

Побочное действие. Очень часто: сыпь, зуд, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, запоры, диарея, тромбоцитопения, нейтропения, анемия, повышение активности липазы. Часто: анорексия, рвота, боль в животе, выпадение волос, эритема, миалгии, артралгии, мышечные спазмы, боль в костях, астения, гиперкалиемия, гипомагниемия, гипергликемия, бессонница, головокружение, парестезии, вертиго, «приливы» крови к лицу, повышение артериального давления, одышка в покое и при физической нагрузке, кашель, дисфония, абдоминальный дискомфорт, диспепсия, метеоризм, сухость кожи, экзема, крапивница, ночная потливость, гипергидроз, боль в грудной клетке, повышение температуры тела, повышение в плазме крови активности амилазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, уровня билирубина, глюкозы, снижение или повышение массы тела, сердцебиение.

Потенциально серьезные нежелательные явления: плевральный и перикардиальный выпоты, задержка жидкости и отеки, сердечная недостаточность, стенокардия, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, кардиомиопатия, удлинение интервала QT на ЭКГ, перикардит, ишемическая болезнь сердца, трепетание предсердий, брадикардия, гипертензивный криз, пневмония, герпетическая инфекция (простой герпес), кандидоз, сепсис, панцитопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, внутричерепное кровоизлияние, отек мозга, периферическая нейропатия, неврит зрительного нерва, артериальная гипотензия, тромбоз, плеврит, отек легких, легочная гипертензия, панкреатит, мелена, перфорация желудочно-кишечных язв, рвота с кровью, частичная кишечная непроходимость, гепатит, гепатомегалия, эксфолиативная сыпь, узловатая эритема, почечная недостаточность, бронхит, гипокалиемия, сахарный диабет, геморрагический шок, желудочно-кишечные кровотечения, ретроперитонеальное кровоизлияние, дегидратация.

Формы выпуска. Капсулы 200 мг по 112 шт. в картонной коробке.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

**НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДНОЕ
НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ**

Литература:

1. Kantarjian H.M., Hochhaus A., Cortes J. et al. Blood, 2007, Vol. 110 (11): 226a, abs.735.
2. Tasigna Summary of product characteristics. Basel, Switzerland, Novartis Pharma AG.
3. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N. et al. Blood, 2007, Vol. 110: 3540-3546.



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

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ONCOHEMATOLOGY

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.В. Самочатова

Заместители главного редактора

В.В. Птушкин, Б.В. Афанасьев

Ответственный секретарь

Ю.В. Румянцева

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

О.В. Алейникова (Минск)

А.К. Голенков (Москва)

А.И. Карачунский (Москва)

Е.Н. Паровичникова (Москва)

Ю.А. Криволапов (С.-Петербург)

М.Л. Минков (Австрия)

Н.В. Мякова (Москва)

Е.А. Никитин (Москва)

О.А. Рукавицын (Москва)

С.А. Румянцев (Москва)

Г.И. Сидорович (Москва)

Л.Г. Фечина (Екатеринбург)

А.Л. Усс (Минск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е.А. Лукина (Москва)

И.В. Поддубная (Москва)

А.Г. Румянцев (Москва)

В.А. Россиев (Самара)

А.Г. Талалаев (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

Ye.V. Samochatova

Deputy Editor

V.V. Ptushkin, B.V. Afanasyev

Executive Secretary

Yu.V. Rumyantseva

EDITORIAL BOARD

O.V. Aleynikova (Minsk)

A.K. Golenkov (Moscow)

A.I. Karachunskiy (Moscow)

Ye.N. Parovichnikova (Moscow)

Yu.A. Krivolapov (St.-Petersburg)

M.L. Minkov (Austria)

N.V. Myakova (Moscow)

Ye.A. Nikitin (Moscow)

O.A. Rukavitsin (Moscow)

S.A. Rumyantsev (Moscow)

G.I. Sidorovich (Moscow)

L.G. Fechina (Yekaterinburg)

A.L. Uss (Minsk)

EDITORIAL COUNCIL

Ye.A. Lukina (Moscow)

I.V. Poddubnaya (Moscow)

A.G. Rumyantsev (Moscow)

V.A. Rossiye (Samara)

A.G. Talalayev (Moscow)

О с н о в а н в 2 0 0 5 г.

Адрес редакции:

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

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvgrp.ru

Заведующая редакцией Е.В. Колесникова

Редактор Н.В. Черножукова

Корректор А.Ф. Матвейчук

Дизайн и верстка А.В. Амаспюр

Служба подписки и распространения

С.А. Горбунова — abv@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору за соблюдением
законодательства в сфере массовых
коммуникаций и охране культурного
наследия 28 марта 2008 г.

ПИ № ФС77-31606

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология» обязательна

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

ISSN 1818-8346

Онкогематология. 2009. № 1. 1—72

© ООО «АБВ-пресс», 2009

Подписной индекс в каталоге

«Почта России» — 12313

«Пресса России» — 42167

Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж 1500 экз.

2009

ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Н.П. Кирсанова, О.В. Алейникова, А.М. Кустанович, Т.В. Савицкая, Р.И. Юцкевич,
Е.В. Волочник, Л.В. Байдун, Ю.Е. Марейко, Ю.С. Стронгин, Н.В. Минаковская, Н.В. Мигаль,
И.В. Пролесковская, И.В. Емельянова, О.В. Карась, А.Г. Дреков, М.М. Масчан, Д.В. Литвинов,
Н.В. Мякова, Е.В. Скоробогатова, Д.Д. Байдильдина, И.И. Калинина, Г.Г. Солопова, Е.В. Сунцова,
У.Н. Петрова, Л.А. Хачатрян, М.М. Шнейдер, А.А. Масчан

**Результаты лечения острого миелоидного лейкоза
у детей группы неблагоприятного прогноза по протоколу ОМЛ-ММ-2000. 5**

Л.А. Антипова, С.С. Лория, С.В. Семочкин, А.Г. Румянцев

**Долгосрочные результаты применения иматиниба (гливек®)
в лечении больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации 14**

Н.В. Степанова, Е.Р. Мачюлайтене, Г.Н. Салогуб, Е.В. Мельникова

**Нейротоксичность бортезомиба в лечении
множественной миеломы: опыт одного центра и обзор литературы 21**

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Ю.В. Скворцова, Д.Н. Балашов, Ю.Ю. Дьяконова, З.М. Дышлевая, Е.Е. Курникова, Н.В. Мякова,
В.П. Нажимов, Е.В. Скоробогатова, Л.Н. Шелихова, И.П. Шипицина, П.Е. Трахтман, А.А. Масчан

**Синдромы эндотелиального повреждения после трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток: описание клинического случая 29**

Л.Л. Головкина, Р.М. Кутьина

**Влияние различий донора и реципиента по тромбоцитспецифическим антигенам
на длительность нейтропении и тромбоцитопении у больных после алломиелотрансплантации 39**

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Ю. Осипова, В.А. Никитина, Т.А. Астрелина, А.Ю. Устюгов,
Е.В. Дмитриева, Б.Б. Пурбуева, Е.В. Скоробогатова, Т.В. Шаманская, З.М. Дышлевая,
М.В. Яковлева, О.А. Майорова, Л.Д. Катосова, С.А. Румянцев, Н.П. Бочков

**Динамика скорости роста, иммунофенотипа и генетическая стабильность
мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека
на ранних и поздних пассажах при культивировании *ex vivo* 44**

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

А.А. Масчан, А.Г. Румянцев

**Стимуляция продукции тромбоцитов: новый подход к лечению
хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры 51**

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Р.Т. Абдуллаев, К.В. Добренков, С.Р. Варфоломеева

Вакцинация детей с онкологическими заболеваниями. 57

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

От редакции. 65

Е.А. Лукина, О.С. Гундобина, Е.Ю. Захарова, Н.А. Финогенова, Л.Я. Фетисова

Протокол ведения пациентов с болезнью Гоше: Москва, 2009 г. 65

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ 71

АНОНСЫ, ОБЪЯВЛЕНИЯ 72

HAEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT AND SUPPORTIVE CARE

*N.P. Kirsanova, O.V. Aleinikova, A.M. Kustanovich, T.V. Savitskay, R.I. Yutskevich,
E.V. Volochnik, L.V. Baidun, Yu.E. Mareiko, Yu.S. Strongin, N.V. Minakovskay, N.V. Migal,
I.V. Proleskovskay, I.V. Emelyanova, O.V. Karas, A.G. Drekov, M.M. Maschan, D.V. Litvinov,
N.V. Myakova, E.V. Skorobogatova, D.D. Baidildina, I.I. Kalinina, G.G. Solopova, E.V. Suntsova,
U.N. Petrova, L.A. Hachatryan, M.M. Scheider, A.A. Maschan*

Protocol AML-MM-2000 treatment results of unfavorable prognostic group in children with acute myeloid leukemia	5
---	----------

L.A. Antipova, S.S. Loria, S.V. Semochkin, A.G. Rummyantsev

Long-term treatment outcome in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase treated with imatinib (glevec®)	14
--	-----------

N.V. Stepanova, E.R. Machulaitene, G.N. Salogub, E.V. Melnikova

Bortezomib neurotoxicity treatment of multiple myeloma: single center experience and literature review	21
---	-----------

HEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

*Y.V. Skvortsova, D.N. Balashov, Y.Y. Djakonova, Z.M. Dishlevaya, E.E. Kurnikova, N.V. Myakova,
V.P. Nazhimov, E.V. Skorobogatova, L.N. Shelikhova, I.P. Shipitsina, P.E. Trakhtman, A.A. Maschan*

Endothelial injury syndromes after hematopoietic stem cell transplantation: analyzing clinical case ..	29
---	-----------

L.L. Golovkina, R.M. Kutyina

Influence of platelet antigens differences between donor and recipient on neutropenia and thrombocytopenia duration after allogeneic stem cell transplantation	39
---	-----------

BASIC RESEARCH

*E.Yu. Osipova, V.A. Nikitina, T.A. Astrelina, A.Yu. Ustyugov,
E.V. Dmitrieva, B.B. Purbueva, E.V. Skorobogatova, T.V. Schamanckaya, Z.M. Dishlevaya,
M.V. Yakovleva, O.A. Maiorova, L.D. Katosova, S.A. Roumiantsev, N.P. Bochkov*

Human bone marrow mesenchymal stem cells growth rate dynamics, immunophenotype and genetic stability on early and late passages at ex vivo culturing	44
---	-----------

PHARMACOTHERAPY

A.A. Maschan, A.G. Rummyantsev

Stimulation of platelet production: the new treatment approach to chronic immune thrombocytopenic purpura	51
--	-----------

QUALITY OF LIFE AND FOLLOW-UP

D.Y. Kachanov, T.V. Shamanskaya, R.T. Abdullaev, K.V. Dobrenkov, S.R. Varfolomeeva

Vaccination in children with cancer	57
--	-----------

RARE DISEASES: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND THERAPY APPROACHES

From edition.	65
---------------------------	-----------

E.A. Lukina, O.S. Gundobina, E.Yu. Zacharova, N.A. Finogenova, L.Ya. Fetisova

Gaucher's disease management protocol	65
--	-----------

CORRESPONDENCE	71
-----------------------------	-----------

ANNOUNCEMENTS	72
----------------------------	-----------

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ГРУППЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПО ПРОТОКОЛУ ОМЛ-ММ-2000

Н.П. Кирсанова¹, О.В. Алейникова¹, А.М. Кустанович¹, Т.В. Савицкая¹, Р.И. Юцкевич¹,
Е.В. Волочник¹, Л.В. Байдун³, Ю.Е. Марейко¹, Ю.С. Стронгин¹, Н.В. Минаковская¹,
Н.В. Мигаль¹, И.В. Пролесковская¹, И.В. Емельянова¹, О.В. Карась¹, А.Г. Дреков¹,
М.М. Масчан^{2,3}, Д.В. Литвинов^{2,3}, Н.В. Мякова^{2,3}, Е.В. Скоробогатова^{2,3}, Д.Д. Байдильдина³,
И.И. Калинина³, Г.Г. Солопова³, Е.В. Сунцова³, У.Н. Петрова³, Л.А. Хачатрян³,
М.М. Шнейдер², А.А. Масчан²

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь;

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития;

³Российская детская клиническая больница

В работе представлены результаты лечения детей с первично диагностированным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) группы неблагоприятного прогноза по протоколу ОМЛ-ММ-2000 в России и Беларуси. В исследование были включены 105 детей, медиана возраста составила 10,8 года (от 2 нед до 18 лет 9 мес). Клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 91 (86,7%) пациента, из них в первой продолжительной ремиссии (ППР) находятся 34 (37,4%) ребенка. Вероятность 6-летней общей (ОВ), бессобытийной (БСВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости для всей группы пациентов составила $0,35 \pm 0,05$; $0,32 \pm 0,04$ и $0,43 \pm 0,05$ соответственно. Проведенный анализ результатов выживаемости разнородной по цитогенетическим аномалиям когорты детей с ОМЛ позволил выделить 2 прогностические группы пациентов: промежуточного прогноза, включающую больных с нормальным кариотипом и $t(9;11)$, вероятность БСВ и БРВ которых была 40—50%; неблагоприятного прогноза, у которых аналогичные показатели были $<40\%$. Проведен анализ эффективности 3 постремиссионных видов терапии (аллогенная, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток — ТГСК и полихимиотерапия — ПХТ) у пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза. Показана высокая эффективность родственной совместимой ТГСК в отношении сохранения ремиссии у пациентов как промежуточного, так и неблагоприятного прогноза. При отсутствии совместимого сиблинга у больных промежуточного прогноза и идентичного аллогенного донора у пациентов неблагоприятного прогноза возможно проведение им ауто-ТГСК.

Ключевые слова: дети, острый миелоидный лейкоз, промежуточный и неблагоприятный прогноз, выживаемость, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

PROTOCOL AML-MM-2000 TREATMENT RESULTS OF UNFAVORABLE PROGNOSTIC GROUP IN CHILDREN WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

N.P. Kirsanova¹, O.V. Aleinikova¹, A.M. Kustanovich¹, T.V. Savitskaya¹, R.I. Yutskevich¹, E.V. Volochnik¹,
L.V. Baidun³, Yu.E. Mareiko¹, Yu.S. Strongin¹, N.V. Minakovskaya¹, N.V. Migal¹, I.V. Proleskovskaya¹,
I.V. Emelyanova¹, O.V. Karas¹, A.G. Drekov¹, M.M. Maschan^{2,3}, D.V. Litvinov^{2,3},
N.V. Myakova^{2,3}, E.V. Skorobogatova^{2,3}, D.D. Baidildina³, I.I. Kalinina³, G.G. Solopova³, E.V. Suntsova³, U.N. Petrova³,
L.A. Hachatryan³, M.M. Scheider², A.A. Maschan²

¹Republic Centre for Paediatric Oncology and Haematology, Minsk, Belarus; ²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; ³Russian Children Clinical Hospital

Protocol AML-MM-2000 treatment results of unfavorable prognostic group in children with primary acute myeloid leukemia (AML) in Russia and Belarus are presented. 105 children at the age from 2 weeks till 18 years (a median age — 10.8 years) are included in the study. In 91 patients (86.7%) hematological remission have reached, from them 34 patients (37.4%) are in the first continuous complete remission (CCR). 6-years overall survival (OS), event-free survival (EFS) and relapse-free survival (RFS) rate for all group of patients was 0.35 ± 0.05 ; 0.32 ± 0.04 and 0.43 ± 0.05 , respectively. Survival analysis of children with different cytogenetic anomalies has allowed to define two prognostic groups of patients: the intermediate prognosis, including patients with normal karyotype and $t(9;11)$ which EFS and RFS rate was 40—50%, and unfavorable prognosis with EFS and RFS rate less than 40%. The efficiency analysis of three postremission therapy type (allogeneic and autologous hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) and chemotherapy (HT)) in intermediate and unfavorable prognostic groups was carried out. High efficiency of related HLA-identical HSCT in patients both intermediate and unfavorable prognostic groups have been shown. Autologous HSCT is possible in intermediate prognosis patients with absence of HLA-identical siblings and in unfavorable prognosis patients with absence of HLA-identical unrelated donor.

Key words: children, acute myeloid leukemia, intermediate and unfavorable prognosis, survival, hematopoietic stem cells transplantation

Введение

Современная стратегия терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей основана на использовании риск-адаптированной интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1–3]; стратификация пациентов на группы риска неэффективности лечения проводится по результатам цитогенетического исследования и оценки ответа на инициальную терапию [1, 2, 4–6]. Группу благоприятного прогноза традиционно составляют пациенты с транслокациями $t(15;17)$, $t(8;21)$, инверсией $inv(16)$ и полной ремиссией после 1-го курса ПХТ. Больных с аномалиями 5, 7 и 3-й хромосом, комплексным кариотипом относят к неблагоприятной, а всех остальных — к промежуточной группе риска. Нужно отметить, что среди исследователей нет единого мнения в отношении прогностического значения некоторых цитогенетических характеристик. Так, дети с различными перестройками длинного плеча 11-й хромосомы (аномалией региона 11q23), по данным одних исследователей, относятся к группе высокого риска, по другим — к промежуточной [1]. Относящаяся к этой подгруппе $t(9;11)$ рассматривается двумя исследовательскими группами как благоприятная поломка [7,8].

Вероятность 5-летней общей (ОВ) и безобъёмной (БСВ) выживаемости пациентов с благоприятным прогнозом при проведении только интенсивной ПХТ составляет 60–75 и 55–70% соответственно, тогда как результаты лечения пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза, несмотря на проведение ТГСК, остаются гораздо менее удовлетворительными: 5-летняя БСВ таких больных не превышает 40–50% [4, 5, 7, 9].

Улучшение результатов терапии ОМЛ у детей, особенно у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом, является целью многочисленных исследований в этой области. Известно, что режим интенсивного тайминга индукции — один из наиболее успешных подходов к увеличению ее эффективности, применение такого индукционного режима положительно влияет на отдаленные результаты лечения [10–12]. Постремиссионная терапия в современных исследовательских лечебных протоколах основана на применении курсов интенсивной ПХТ, основные компоненты которых — цитозин-арабинозид (Ara-C) в дозе 2–6 г/м²/сут и антрациклины в кумулятивной дозе 300–600 мг/м² [7, 13–15]. Кроме того, показано, что наиболее эффективной профилактикой развития рецидива для пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом является включение в программу терапии ТГСК. Известно, что наибольший проти-

волейкемический эффект наблюдается при алло-ТГСК [6, 16–18].

На основании вышеизложенных терапевтических подходов, а также современных достижений в изучении биологии лейкоэмических клеток кооперативная группа Россия—Беларусь разработала протокол ОМЛ-ММ-2000, предназначенный для лечения ОМЛ у детей [19]. Целью данной работы является анализ результатов лечения по исследовательскому протоколу ОМЛ-ММ-2000 пациентов с ОМЛ неблагоприятной группы риска и эффективности 3 видов постремиссионной терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 105 пациентов (53 мальчика, 52 девочки) группы неблагоприятного прогноза первично диагностированного ОМЛ. Медиана возраста составила 10,8 года (от 2 нед до 18 лет 9 мес). Диагноз ОМЛ устанавливали с использованием критериев Франко-Американо-Британской группы (FAB-группы) при наличии >20% бластных клеток в костном мозге или при наличии в костном мозге <20% бластных клеток, но при обнаружении специфических для ОМЛ аберраций — $t(8;21)$, $inv(16)$.

Для цитогенетического исследования использовали общепринятый метод краткосрочного культивирования клеток костного мозга с последующей дифференциальной G-окраской метафазных хромосом. Хромосомные аберрации описывали по международной номенклатуре. Аномальный клон определяли по наличию не менее 2 метафазных пластин с идентичной хромосомной аберрацией при анализе не менее 20 метафаз. Кроме того, цитогенетическое исследование также проводилось методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Как минимум 50 интерфазных клеток и метафазных пластинок анализировались в каждом случае.

Молекулярно-биологическое исследование опухолевых клеток с целью выявления химерных онкогенов *BCR-ABL*, *AML1/ETO*, *CBFβ/MYH11*, *MLL/AF9*, *MLL/AF10*, *SET/CAN* проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

Программную терапию пациенты получили на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии — РНПЦДОГ, Минск ($n=52$) и Российской детской клинической больницы — РДКБ, Москва ($n=53$).

Протоколом ОМЛ-ММ-2000 предусматривалась стратификация на 2 прогностические группы риска: благоприятную, включавшую детей с $t(8;21)$ и $inv(16)$, и неблагоприятную, куда вошли все остальные пациенты [19].

Группу неблагоприятного прогноза ($n=105$) составили пациенты с нормальным кариотипом

($n=30$; 28,6%), с абберациями 11q23 ($n=36$; 34,3%), другими цитогенетическими поломками ($n=31$; 29,5%), с отсутствием данных цитогенетического анализа ($n=8$; 7,6%).

Эффективность терапии оценивали по показателям достижения полной клинико-гематологической ремиссии, числу рецидивов, ранних смертей (до достижения ремиссии), смертей в ремиссии, по числу больных, не ответивших на терапию, и пациентов, находящихся в полной продолжительной ремиссии (ППР). Анализ статистической значимости различий между исследуемыми группами проводили с помощью метода χ^2 . Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Долгосрочные результаты терапии оценивали по вероятности выживаемости, вычисляемой при помощи метода Каплана — Майера: ОВ, БСВ и безрецидивной выживаемости (БРВ). Сравнительный анализ кривых выживаемости проводили с использованием непараметрического Log-rank-теста.

Результаты терапии

Для всех пациентов исследуемой группы доля детей, достигших клинико-лабораторной ремиссии, составила 86,7% (91 из 105 пациентов), не ответили на терапию 5,7% (6/105). На этапе индукционной терапии умерли 8 (7,6%) детей; причинами ранней смерти наряду с инфекционными осложнениями ($n=6$) явились лейкостаз ($n=1$) и сочетание геморрагических и инфекционных осложнений ($n=1$).

Из 91 пациента, достигшего ремиссии, умерли 9 (9,9%) человек: 6 — после ТГСК, 3 — после ПХТ. Летальные исходы у 6 больных, связанные с проведением ТГСК, были обусловлены недостаточностью трансплантата ($n=2$), респираторным дистресс-синдромом ($n=1$), посттрансфузионной реакцией трансплантат против хозяина — РТПХ ($n=1$), инфекционными осложнениями ($n=2$); после ПХТ — инфекционными осложнениями ($n=3$).

Рецидивы зарегистрированы у 45 (49,5%) из 91 больного, медиана времени их возникновения составила 9,4 (1,4—42,8) мес от даты достижения ремиссии.

Из 91 пациента, вышедшего в ремиссию, в настоящее время живы 42 (46,2%), из них в первой ППР находятся 34 (37,4%) ребенка при медиане наблюдения 53,7 (от 23,6 до 89,7) мес, 8 (17,8%) больных живут во второй ремиссии. Вероятность 6-летней ОВ больных группы неблагоприятного прогноза составила $0,35 \pm 0,05$, вероятность БСВ — $0,32 \pm 0,04$ и БРВ — $0,43 \pm 0,05$.

Результаты терапии

пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от цитогенетических характеристик

Согласно определениям протокола ОМЛ—ММ—2000 данная группа была крайне неоднородной, включала пациентов со следующими молекулярно-генетическими характеристиками: нормальный кариотип ($n=30$), аномалии региона 11q23 ($n=36$, в том числе $t(9;11)$ $n=10$), моносомии

Таблица 1. Результаты терапии пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от наличия различных цитогенетических аномалий

Событие	N-кариотип	11q23	t(9;11)	11q23 кроме t(9;11)	-7	-5/5q-	+8	Редкие	Комплекс	Нет данных
Число больных	30	36	10	26	7	2	4	9	10	8
Ранняя смерть	0	4 (11,1)	0	4 (15,4)	1 (14,3)*	0	0	2 (22,2)*	1 (10)	0
Отсутствие ответа на терапию	2 (6,7)	1 (2,8)	0	1 (3,8)	2 (28,6)**	0	0	1 (11,1)	0	0
Полная ремиссия	28 (93,3)	31 (86,1)	10 (100)	21 (80,8)	4 (57,1)*	2 (100)	4 (100)	6 (66,7)*	9 (90)	8 (100)
Статус полных ремиссий										
Число больных	28 (100)	31 (100)	10 (100)	21 (100)	4 (100)	2 (100)	4 (100)	6 (100)	9 (100)	8 (100)
Смерть в ремиссии	3 (10,7)	3 (9,7)	0	3 (14,3)	0	0	0	1 (16,7)	2 (22,2)	0
Рецидив	9 (32,1)	17 (54,8)	5 (50)	12 (57,1)	2 (50)	0	4 (100)*	3 (50)	5 (55,6)	6 (75)*
Потеря из-под наблюдения	2 (7,1)	1 (3,2)	1 (10)	0	0	0	0	0	0	0
ППР	14 (50)	10 (32,3)	4 (40)	6 (28,6)	2 (50)	2 (100)	0	2 (33,3)	2 (22,2)	2 (25)

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент). *Статистически значимое различие ($p < 0,05$) между показателем у пациентов данной группы и у пациентов с нормальным кариотипом. **Статистически значимое различие ($p < 0,05$) между показателем у пациентов данной группы и пациентов с абберациями 11q23.

мия 7-й хромосомы ($n=6$), аномалии 5-й хромосомы ($n=2$), изолированная трисомия 8-й хромосомы ($n=4$), редкие аномалии, значение которых не определено [$(n=19$, из них единичные — 9, комплексные (≥ 3) — 10], отсутствие данных молекулярно-цитогенетического анализа ($n=8$). Мы проанализировали в отдельности каждую группу.

В табл. 1 представлены результаты лечения пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от цитогенетических особенностей.

Сравнительный анализ результатов терапии пациентов с нормальным кариотипом (N-кариотип) и аномалиями 11q23 статистических различий не выявил. Однако имеется тенденция

к увеличению числа ранних смертей у больных с поломками 11q23 (11,1 и 0% у пациентов с нормальным кариотипом, $p=0,059$) и большему числу рецидивов у них (54,8 и 32,1% для детей с нормальным кариотипом, $p=0,08$). Эти различия отразились на показателях долгосрочной выживаемости пациентов рассматриваемых групп: 6-летняя ОВ, БСВ и БРВ пациентов с нормальным кариотипом — $0,53\pm 0,09$; $0,51\pm 0,09$ (рис. 1, а) и $0,63\pm 0,09$ (рис. 1, б) соответственно статистически достоверно ($p<0,05$) выше по сравнению с аналогичными показателями больных с аберрациями 11q23 ($0,32\pm 0,09$; $0,28\pm 0,07$ и $0,36\pm 0,09$ соответственно).

Среди исследованных перестроек длинного плеча 11-й хромосомы в регионе 11q23 ($n=36$), транслокация $t(9;11)$, рассматриваемая некоторыми авторами как благоприятная, выявлена у 10 детей. Сравнительные результаты лечения пациентов с $t(9;11)$ и остальными поломками 11q23 приведены в табл. 1. Статистически значимых различий в результатах терапии между сравниваемыми группами не выявлено. Однако обращает на себя внимание то, что единственным событием у больных с $t(9;11)$ были рецидивы. Все пациенты с этой транслокацией ответили на индукционную терапию, в ходе лечения по протоколу не было летальных исходов (ни в ремиссии, ни в процессе ее достижения). Это позволило достичь статистически достоверно более высокого показателя 6-летней ОВ —

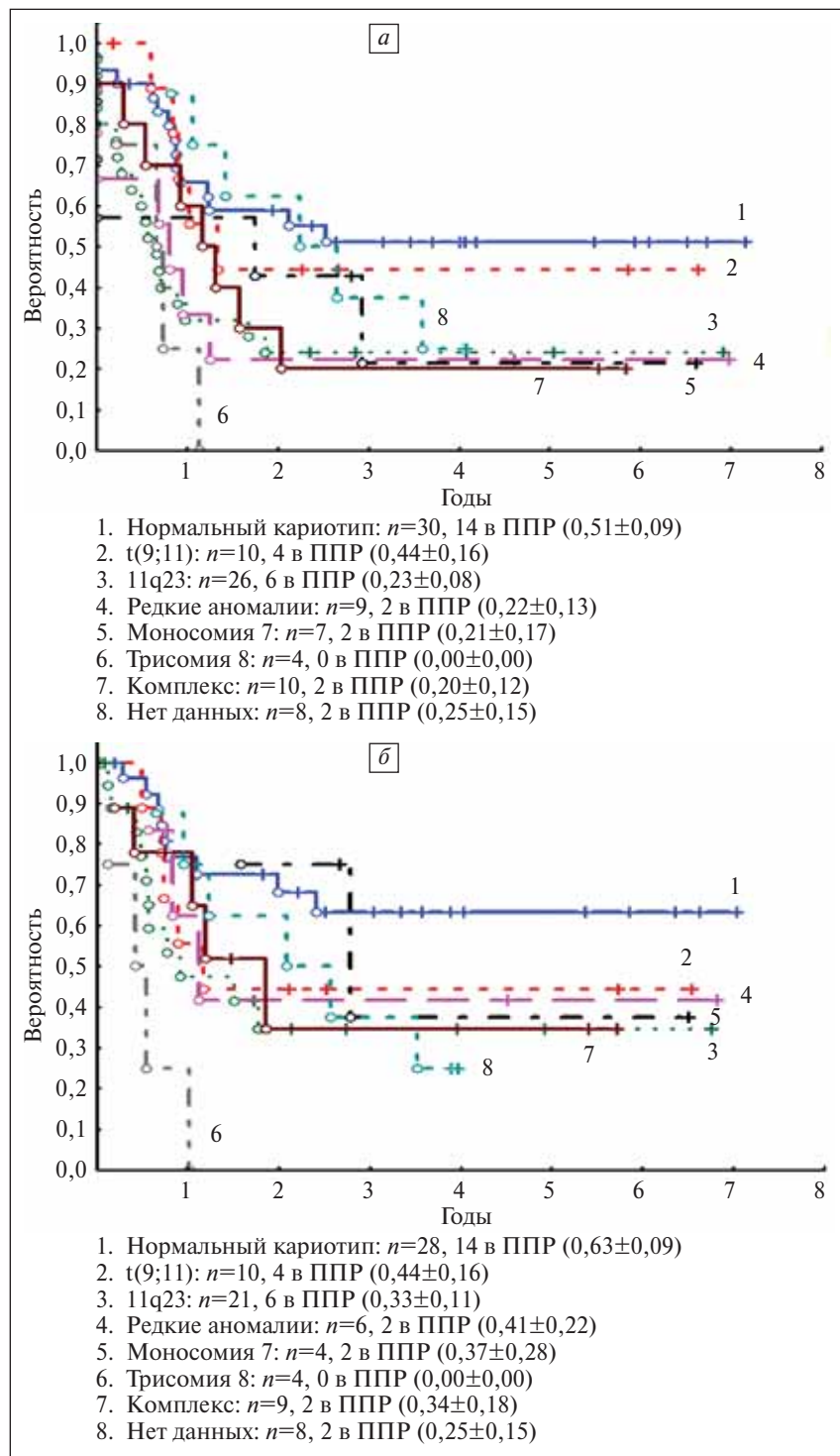


Рис. 1. Выживаемость пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от наличия различных цитогенетических аномалий: а — БСВ; б — БРВ

0,67±0,16 по сравнению с пациентами, имеющими другие перестройки 11q23 — 0,23±0,10, $p=0,038$.

6-летняя БСВ для пациентов с t(9;11) также оказалась несколько лучше, чем у пациентов с остальными абберациями 11q23 (0,44±0,16 и 0,23±0,08 соответственно, $p=0,097$; см. рис. 1, а). Это было обусловлено меньшим количеством событий, произошедших у больных 1-й группы (5 рецидивов у 10 пациентов), по сравнению с пациентами, характеризующимися наличием остальных перестроек региона 11q23 (у 26 больных зарегистрировано 20 событий: ранняя смерть — 4, отсутствие ответа на терапию — 1, рецидивы — 12, смерть в ремиссии — 3). Вероятность 6-летней БРВ для обеих групп не различалась: для пациентов с t(9;11) — 0,44±0,16; для детей с другими абберациями 11q23 — 0,33±0,11; $p=0,529$ (см. рис. 1, б).

Результаты терапии и долгосрочная выживаемость пациентов с аномалиями 5-й и 7-й хромосом, трисомией 8, редкими комплексными абберациями, а также с отсутствием данных цитогенетического исследования достоверно не различались (см. табл. 1, рис. 1).

При сравнении результатов лечения детей с нормальным кариотипом и остальных пациентов данной прогностической группы обнаружены некоторые статистически значимые различия (см. табл. 1). Так, у детей с моносомией 7 и редкими абберациями число ранних летальных исходов (14,3 и 22,2% соответственно) было существенно выше ($p<0,05$) по сравнению с группой пациентов, имеющих нормальный кариотип (0%). Это повлияло на уровень достижения ремиссии: в группе с моносомией 7 он составил 57,1%, в группе с редко встречающимися поломками — 66,7%, что статистически значимо ($p<0,05$) ниже, чем у пациентов с нормальным кариотипом — 93,3%. В группе больных с отсутствием 7-й хромосомы было больше детей, не ответивших на терапию (28,6%), по сравнению с пациентами с нормальным кариотипом (6,7%, $p=0,09$) и абберациями 11q23 (2,8%, $p=0,01$). Кроме того, достоверные отличия были достигнуты по показателю частоты развития рецидивов между группами больных с изолированной трисомией 8-й хромосомы (100%) и отсутствием данных цитогенетического исследования (75%) по сравнению с пациентами с нормальным кариотипом (32,1%).

При анализе долгосрочной выживаемости выявлены следующие различия:

- вероятность ОВ между пациентами с редкими абберациями ($n=9$; ОВ 0,22±0,13) и нормальным кариотипом ($n=30$; ОВ 0,53±0,09), $p=0,02$;
- тенденция к улучшению ОВ больных с нормальным кариотипом ($n=30$; ОВ 0,53±0,09) по сравнению с группой пациентов с комплексным кариотипом ($n=10$; ОВ 0,15±0,13), $p=0,06$;
- БСВ между пациентами с трисомией 8 ($n=4$; БСВ 0,00±0,00) и нормальным кариотипом ($n=30$; БСВ 0,51±0,09), $p=0,03$ (см. рис. 1, а);
- тенденция к улучшению БСВ больных с нормальным кариотипом ($n=30$; БСВ 0,51±0,09) по сравнению с группой пациентов с редкими абберациями ($n=9$; БСВ 0,22±0,13), $p=0,08$ (см. рис. 1, а);
- БРВ между пациентами с трисомией 8 ($n=4$; БРВ 0,00±0,00) и нормальным кариотипом ($n=28$; БРВ 0,63±0,09), $p=0,006$ (см. рис. 1, б).

Учитывая то, что пациенты с редкими и комплексными абберациями отличались только их количеством, а прогностическое значение их не установлено, мы объединили этих больных в одну группу и сравнили их выживаемость с выживаемостью пациентов, имеющих нормальный кариотип. Вероятность 6-летней ОВ для больных с редкими абберациями (независимо от их числа) составила 0,17±0,09, 6-летней БСВ для них — 0,21±0,09, что достоверно ниже ($p<0,05$) по сравнению с группой нормального кариотипа (0,53±0,09 и 0,51±0,09 соответственно).

Таблица 2. Результаты терапии пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза

Событие	Промежуточный абс.	%	Неблагоприятный абс.	%	p
Число больных	40	100	65	100	
Ранняя смерть	0	0	8	12,3	0,021
Отсутствие ответа на терапию	2	5,0	4	6,2	0,805
Полная ремиссия	38	95,0	53	81,5	0,049
Статус полных ремиссий					
Число больных	38	100	53	100	
Смерть в ремиссии	3	7,9	6	11,3	0,589
Рецидив	14	36,8	31	58,5	0,042
Потеря из-под наблюдения	3	7,9	0	0	0,038
ППР	18	47,4	16	30,2	0,095

Проведенный анализ результатов выживаемости разнородной по цитогенетическим аномалиям когорты детей с ОМЛ позволил определить 2 прогностические группы пациентов: промежуточного прогноза — больные с нормальным кариотипом и с $t(9;11)$, БСВ и БРВ которых были 40—50%; не-

благоприятного прогноза, у которых аналогичные показатели были <40%.

Результаты терапии пациентов промежуточной группы риска в сравнении с неблагоприятной представлены в табл. 2 и на рис. 2. Как видно из представленных данных, результаты лечения (как непосредственные, так и отдаленные) пациентов с ОМЛ группы промежуточного риска достоверно лучше результатов терапии больных группы неблагоприятного прогноза.

Результаты лечения пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии

Несмотря на регламентации протокола, у части больных ($n=20$) не была выполнена предусмотренная протоколом ТГСК (отказ, медицинские показания), им проведена только ХТ. Мы проанализировали эффективность 3 вариантов постремиссионной терапии у пациентов промежуточной группы риска в сравнении с неблагоприятной. Долгосрочная выживаемость и число рецидивов у этих больных представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, достоверных отличий в вероятности выживаемости и количестве рецидивов между пациентами промежуточного и неблагоприятного прогноза независимо от вида постремиссионной терапии не выявлено.

Далее нами рассмотрена эффективность вариантов постремиссионной терапии внутри групп пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза.

У пациентов промежуточной группы риска число рецидивов независимо от вида постремиссионной терапии (алло-ТГСК, ауто-ТГСК или ПХТ) статистически значимо не отличалось (16,7, 40 и 50% соответственно, $p>0,05$). ОВ этих больных была практически одинаковой (55% после алло-ТГСК, 57% — после ауто-ТГСК и 60% — после ПХТ, $p>0,05$). На рис. 3 представлена БСВ (рис. 3, а) и БРВ (рис. 3, б) в группе пациентов промежуточного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии.

Такая же тенденция наблюдалась и по вероятности БСВ: независимо от тактики постремиссионной терапии (проведение ТГСК или ПХТ) достоверных различий не выявлено. Для сохранения ремиссии у больных этой группы наиболее эффективно проведение родственной алло-ТГСК: 6-летняя БРВ после алло-ТГСК составила $0,75\pm0,21$, что статистически значимо лучше, чем у детей, получивших только ПХТ — $0,37\pm0,17$. Что касается ауто-ТГСК, то достоверных отличий по сравнению с алло-ТГСК в показателях БСВ и БРВ не получено, однако имеется тенденция к более высокой выживаемости при проведении алло-ТГСК (БСВ $0,62\pm0,21$; БРВ $0,75\pm0,21$ по сравнению с ауто-ТГСК —

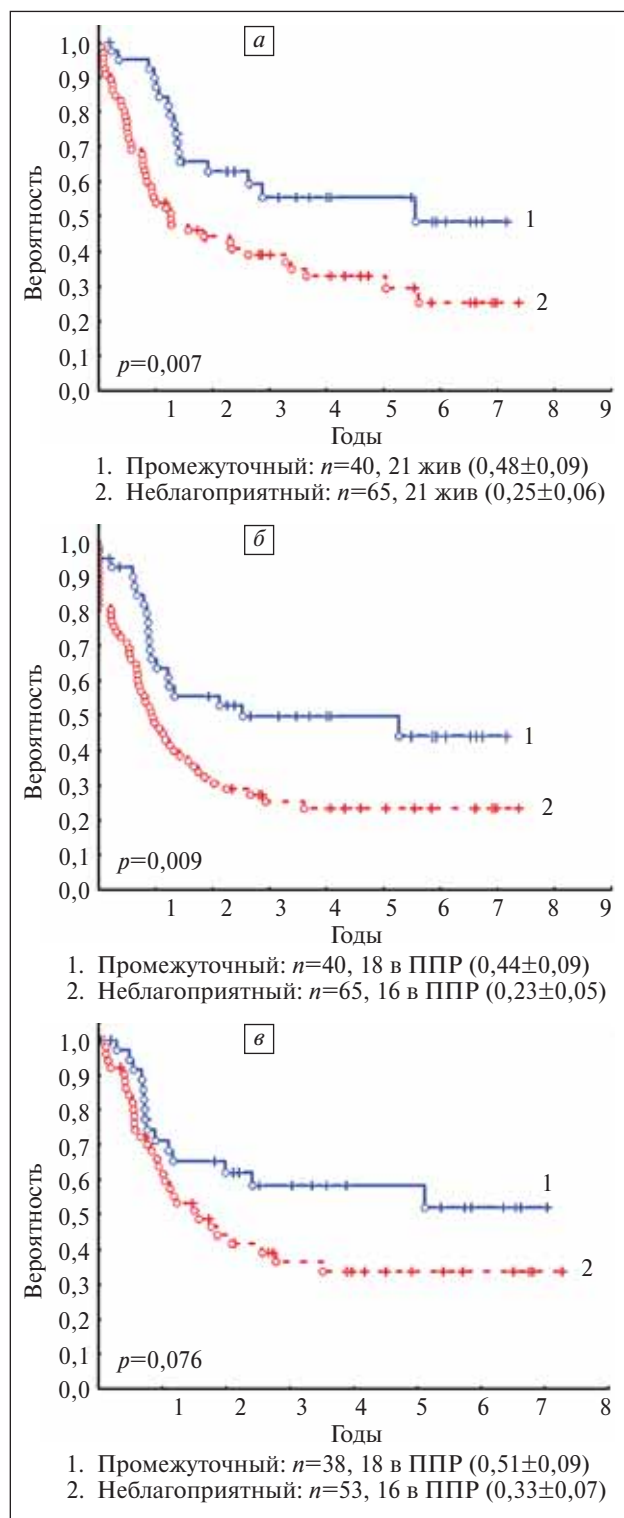


Рис. 2. Выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от прогностической группы: а — ОВ; б — БСВ; в — БРВ

0,54±0,11 и 0,57±0,11 соответственно), см. рис. 3.

Число рецидивов у больных неблагоприятного прогноза зависело от вида постремиссионной терапии: у пациентов после алло-ТГСК рецидивы возникали достоверно реже, чем у больных, получивших только ПХТ (80%, $p=0,006$), и после ауто-ТГСК (51,5%, $p=0,051$).

Долгосрочная выживаемость пациентов группы неблагоприятного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии представлена на рис. 4.

Наилучшие результаты лечения пациентов группы неблагоприятного прогноза были достигнуты при проведении родственной алло-ТГСК (БСВ 0,75±0,21; БРВ 1,00±0,00), в то время как интенсивная ПХТ в качестве постремиссионной терапии оказалась неэффективной. Проведение ауто-ТГСК для этих больных также недостаточно результативно: рецидивы возникли у половины (51,5%) пациентов, БРВ существенно ниже, чем после алло-ТГСК (0,42±0,09 и 1,00±0,00 соответственно, $p=0,108$). Тем не менее по сравнению с ПХТ имеется тенденция к улучшению БРВ при проведении ауто-ТГСК (0,42±0,09 и 0,00±0,00 после ПХТ, $p=0,099$).

Таблица 3. Результаты терапии пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии

Вид терапии	Группа		p
	промежуточного прогноза	неблагоприятного прогноза	
Алло-ТГСК	n=6	n=4	
Рецидивы (%)	1 (16,7)	0	0,389
ОВ	0,55±0,25	0,75±0,21	0,984
БСВ	0,62±0,21	0,75±0,21	0,936
БРВ	0,75±0,21	1,00±0,00	
Ауто-ТГСК	n=20	n=31	
Рецидивы (%)	8 (40)	16 (51,6)	0,412
ОВ	0,57±0,12	0,33±0,09	0,149
БСВ	0,54±0,11	0,37±0,09	0,316
БРВ	0,57±0,11	0,42±0,09	0,414
ПХТ	n=10	n=10	
Рецидивы (%)	5 (50)	8 (80)	0,159
ОВ	0,60±0,18	0,21±0,17	0,986
БСВ	0,37±0,17	0,00±0,00	0,482
БРВ	0,37±0,17	0,00±0,00	0,679

Обсуждение

Несмотря на значительный успех в лечении ОМЛ у детей, достигнутый благодаря применению риск-адаптированной интенсивной ПХТ, проведению ТГСК при совершенствовании сопроводительной терапии, вопрос о показаниях к ТГСК в 1-й ремиссии у всех больных остается нерешенным [17, 20, 21]. Большинство евро-

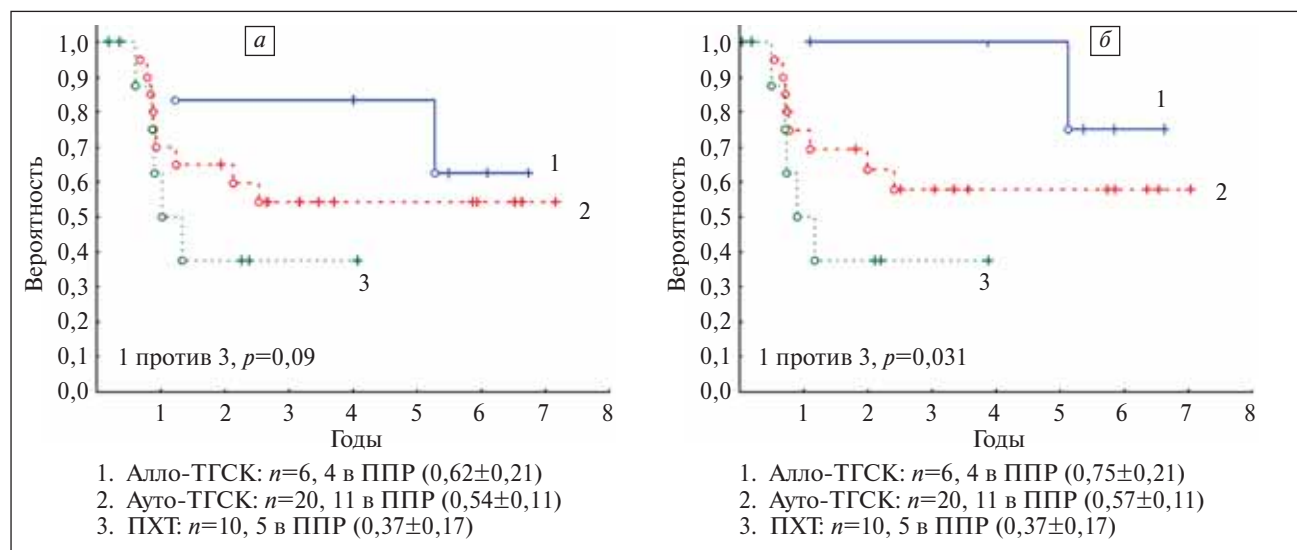


Рис. 3. Выживаемость пациентов с ОМЛ группы промежуточного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии: а — БСВ; б — БРВ

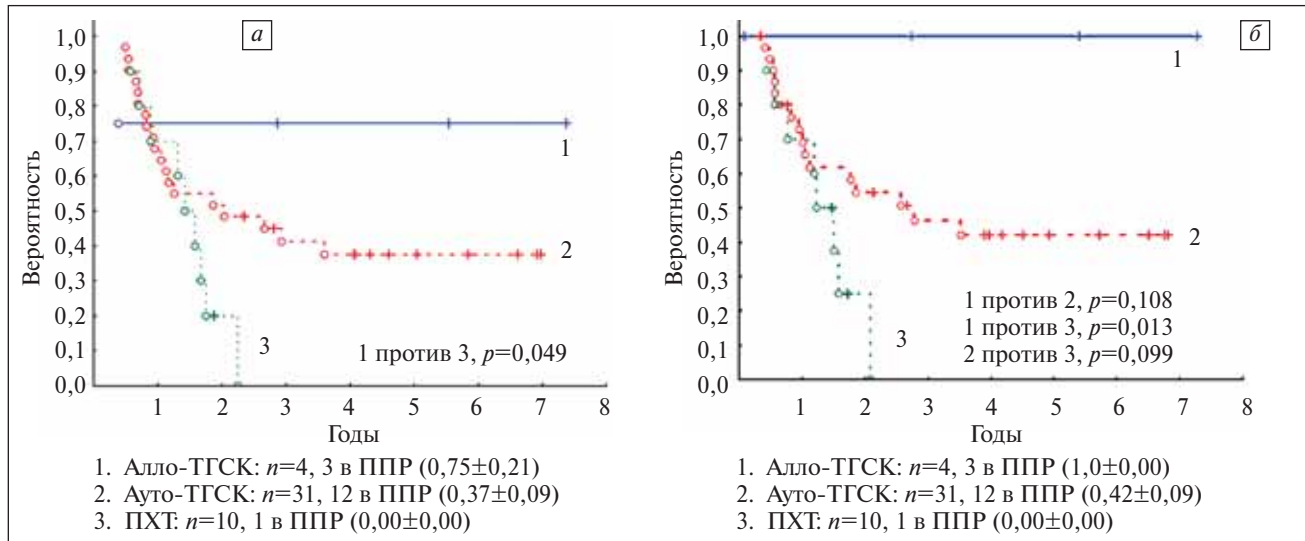


Рис. 4. Выживаемость пациентов с ОМЛ группы неблагоприятного прогноза в зависимости от вида постремиссионной терапии: а — БСВ; б — БРВ

пейских исследовательских групп придерживаются мнения о нецелесообразности такого подхода, объясняя это более высокой токсичностью процедуры и связанной с ней летальностью, а также менее успешным лечением последующих рецидивов [17, 22]. В то же время американские исследователи считают, что родственная алло-ТГСК способна значительно улучшить результаты выживаемости, поэтому при наличии идентичного сиблинга она показана всем пациентам с ОМЛ независимо от группы риска [9, 12, 20, 23].

Эффективность аутологичной трансплантации изучалась в ходе нескольких современных исследований, посвященных ОМЛ у детей [12, 24–26], однако данные о целесообразности проведения такого метода терапии в первой ремиссии противоречивы. Так, американские исследователи группы CCG (CCG-2891) и Pediatric Oncology Group (POG-8821) показали практически одинаковую эффективность применения ПХТ и ауто-ТГСК [12, 24]. В английском исследовании MRC-10 установлено, что выполнение ауто-ТГСК не дает преимуществ в выживаемости, но снижает вероятность возникновения рецидива [6, 25]. Отсутствие иммунологического эффекта трансплантат против лейкемии в случае проведения ауто-ТГСК и высокая вероятность контаминации трансплантата лейкоцитами клетками ограничивают использование этого метода в лечении пациентов с ОМЛ в 1-й ремиссии, хотя отдельные исследовательские группы показали, что результаты ауто-трансплантации даже в группе пациентов высокого риска сравнимы с результатами алло-ТГСК без достоверных преимуществ какого-либо вида трансплантации [26, 27]. В нашем исследовании результаты ауто-

ТГСК у больных группы неблагоприятного прогноза существенно хуже по сравнению с алло-ТГСК: рецидивы возникали чаще (51,5 и 0% соответственно, $p=0,051$), БРВ была ниже ($0,42 \pm 0,09$ и $1,00 \pm 0,00$ соответственно, $p=0,108$). В то же время для пациентов промежуточного прогноза различия в результатах алло- и ауто-ТГСК менее выражены.

Заключение

Таким образом, по результатам лечения детей с ОМЛ группы неблагоприятного прогноза по протоколу ОМЛ-ММ-2000 нами выделена группа больных промежуточного прогноза с нормальным кариотипом и $t(9;11)$, для которых долгосрочная выживаемость составила 40–50%.

Наилучшим методом сохранения ремиссии у пациентов как промежуточного, так и неблагоприятного прогноза согласно полученным результатам является проведение родственной совместимой алло-ТГСК.

В случае отсутствия идентичного сиблинга пациентам группы промежуточного прогноза в качестве постремиссионной терапии можно рекомендовать проведение ауто-ТГСК или ПХТ с учетом выявления прогностически значимых молекулярных маркеров, уровня минимальной остаточной болезни.

Для пациентов группы неблагоприятного прогноза обязательным является выполнение алло-ТГСК в 1-й ремиссии, при отсутствии у них родственного идентичного донора — проведение альтернативной ТГСК от полностью совместимого неродственного донора при наличии таковой возможности. В случае отсутствия идентичного аллогенного донора возможно проведение ауто-ТГСК. В каждом конкретном случае решение принимается индивидуально.

Л и т е р а т у р а

1. Kaspers G.J.L., Zwaan C.M. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica* 2007;92(11):1519–32.
2. Kaspers G.J.L., Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* 2005;19:2025–9.
3. Meshinchi S., Arceci R.J. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *The Oncologist* 2007;12:341–55.
4. Creutzig U., Zimmermann M., Ritter J. et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19:2030–42.
5. Pession A., Rondelli R., Basso G. et al. Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukemia treated according to the AIEOP AML protocols. *Leukemia* 2005;19:2043–53.
6. Gibson B.E.S., Wheatley K., Hann I.M. et al. Treatment strategy and long-term results in pediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005;19:2130–8.
7. Lie S.O., Abrahamsson J., Clausen N. et al. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group report of three consecutive trials. *Leukemia* 2005;19:2090–100.
8. Rubnitz J.E., Raimondi S.C., Tong X. et al. Favorable impact of the t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:2302–9.
9. Ravindranath Y., Chang M., Steuber C.P. et al. Pediatric Oncology Group (POG) studies acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 2005;19:2101–16.
10. Lange B.J., Smith F.O., Feusner J. et al. Outcomes in CCG-2961, a children's oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group. *Blood* 2008;111:1044–53.
11. Woods W.G., Kobrinsky N., Buckley J.D. et al. Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1996;87(12):4979–89.
12. Woods W.G., Neudorf S., Gold S. et al. 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.
13. Lowenthal R.M., Bradstock K.F., Matthews J.P. et al. A phase I/II study of intensive dose escalation of cytarabine in combination with idarubicin and etoposide in induction and consolidation treatment of adult acute myeloid leukemia. Australian Leukemia Study Group (ALSG). *Leukemia and Lymphoma* 1999;34(5–6):501–10.
14. Weick K.J., Kopecky K.J., Appelbaum F.R. et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996;88:2841–51.
15. Creutzig U., Zimmermann M., Lehrnbecher T. et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006;24:4499–506.
16. Burnett A.K., Wheatley K., Goldstone A.H. et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118:385–400.
17. Creutzig U., Reinhardt D. Currant controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? A European view. *Br J Haematol* 2002;118:365–77.
18. Klingebiel T., Reinhardt D., Bader P. et al. Place of HSCT in treatment of childhood AML. *Bone Marr Transplant* 2008;42(Suppl 2):7–9.
19. Литвинко Н.П., Шнейдер М.М., Савва Н.Н. и др. Лечение острого миелобластного лейкоза у детей по протоколу ОМЛ-ММ-2000: предварительные результаты исследования кооперативной группы Россия–Беларусь. *Вопр гематол онкол иммунопатол педиатр* 2006;5(3):23–31.
20. Chen A.R., Alonzo T.A., Woods W.G., Arceci R.J. Currant controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? An American view. *Br J Haematol* 2002;118:378–84.
21. Wheathly K. Currant controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? A statistician view. *Br J Haematol* 2002;118:351–6.
22. Reinhardt D., Kremens B., Zimmermann M. et al. No improvement of overall-survival in children with high-risk acute myeloid leukemia by stem cell transplantation in 1st complete remission. *Blood* 2006;108:abstr 320.
23. Smith F.O., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. Long-term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213 and CCG 2891. *Leukemia* 2005;19:2054–62.
24. 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.
25. 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.
26. Ortega J.J., Diaz de Heredia C., Olive T. et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a risk oriented therapy. *Haematologica* 2003;88(3):290–9.
27. 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 Marr Transplant* 1996;18(Suppl 2):49–52.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИМАТИНИБА (ГЛИВЕК®) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ФАЗЕ АКСЕЛЕРАЦИИ

Л.А. Антипова, С.С. Лория, С.В. Семочкин, А.Г. Румянцев

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

Цель работы — исследование долгосрочной результативности лечения иматинибом мезила́том больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в фазе акселерации и определение оптимального дозовременного режима терапии. С февраля 2001 г. по февраль 2007 г. в исследование были включены 105 пациентов (46 мужчин, 59 женщин) в возрасте от 15 до 74 (медиана — 40) лет. Лечение начинали с дозы 600 мг/сут. При недостаточном первичном ответе на терапию или потере полной клинико-гематологической и/или полной цитогенетической ремиссии в процессе лечения дозу эскалировали до 800 мг/сут. Полной клинико-гематологической ремиссии достигли 82 (78,1%) пациента, полный цитогенетический ответ (ЦО) получен у 44 (41,9%) больных (медиана — 6 мес). У 27 (61,4%) из 44 пациентов с полным ЦО достигнут молекулярный ответ: полный — 17 (63%) и частичный — 10 (27%). Шестилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 61,9%, 6-летняя бессобытийная (БСВ) — 30,5%. Предиктором длительной долгосрочной выживаемости было достижение полного ЦО: ОВ 95,5% против 37,7% ($p < 0,001$). В случае отсутствия ЦО эскалация дозы иматиниба позволила получить полный ЦО у 5 (31,25%) и малый — у 4 (25,0%) из 16 пациентов. Потеря или отсутствие полного ЦО на терапии иматинибом не всегда приводит к прогрессии ХМЛ: у 18 (17,1%) больных без полного ЦО сохраняются нормальные клинико-гематологические показатели и отсутствуют признаки прогрессии заболевания.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, фаза акселерации, иматиниб

LONG-TERM TREATMENT OUTCOME

IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS IN ACCELERATED PHASE TREATED WITH IMATINIB (GLIVEC®)

L.A. Antipova, S.S. Loria, S.V. Semochkin, A.G. Rumiantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

The purpose of this study was evaluated of a long-term treatment outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in accelerated phase treated with Glivec® and determination of an optimum therapy schedule. 105 patients (men — 46, women — 59) at the age from 15 till 74 years (a median age — 40 years) enrolled between 02.2001 and 02.2007 were studied. Treatment started a dose of 600 mg/day. At the insufficient primary therapy response or loss complete hematological and/or complete cytogenetic remission in the course of treatment, dose have been increased to 800 mg/day. In 82 (78.1%) patients complete hematological remissions have been reached. In 44 (41.9%) patients complete cytogenetic response (CR) is received, and in 27 (61.4 %) of them with molecular response: complete — 17 (63%) and major — 10 (27%). 6-year overall survival rate (OS) was 61.9%, 6-year event-free survival rate (EFS) — 30.5%. Achievement of complete CR was a predictor of long long-term survival rate: OS — 95.5% versus 37.7 % ($p < 0.001$). In case of absence CR ($n=16$) imatinib dose escalation allowed to receive complete CR in 5 (31.25%) and minor — in 4 (25.0%) patients. Loss or absence of complete CR on imatinib therapy not always leads to CML progression: in 18 (17.1 %) patients without complete CR hematological parameters remain normal and there are no signs of disease progression.

Key words: chronic myeloid leukemia, acceleration phase, imatinib

Существенные успехи в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ) связаны с открытием принципиально новых патогенетически направленных препаратов, создание которых позволило по-другому взглянуть на проблему терапии этого заболевания. Иматиниба мезила́т (Гливек®) — первый селективный ингибитор фермента bcr-abl-тирозинкиназы, способный эффективно подавлять пролиферацию и вызывать апоптоз Ph-позитивных лейкозных клеток [1]. Оригинальный, точно направленный механизм действия препарата обеспечивает его высокую противоопухолевую активность, низкую токсичность лечения и хорошее качество жизни пациентов [1—3]. Подтверждена возможность получения полных цитогенетиче-

ских и молекулярных ремиссий с помощью иматиниба даже в продвинутых стадиях заболевания [4—6].

С 2001 г. иматиниб вошел в клиническую практику как наиболее эффективный препарат для лечения ХМЛ. Согласно результатам исследования IRIS (International Randomized Interferon versus STI571), примерно у 93% больных с впервые выявленным ХМЛ спустя 54 мес от начала терапии иматинибом не было признаков прогрессирования болезни [7].

Несмотря на очевидные успехи в лечении ХМЛ, ряд проблем, связанных с применением иматиниба, особенно в продвинутых стадиях заболевания, остается нерешенным.

Целью настоящей работы явилось исследование долгосрочной результативности лечения иматинобимом больных ХМЛ в фазе акселерации (ФА). В соответствии с этим основными задачами исследования были оценка частоты достижения и длительности полного цитогенетического ответа (ЦО), показателей долгосрочной выживаемости и определение оптимального дозовременного режима терапии.

Материалы и методы

С февраля 2001 г. по февраль 2007 г. в исследование были включены 105 пациентов (46 мужчин, 59 женщин) с ХМЛ в ФА в возрасте от 15 до 74 (медиана — 40) лет, получавших терапию в отделении подростковой и возрастной гематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии. Анализ результатов выполнен по текущим данным на октябрь 2007 г. Сроки наблюдения за больными составили от 1 до 73 (медиана — 33) мес. Продолжительность заболевания до начала терапии иматинобимом была от 0 до 120 (медиана — 30) мес. 102 (97,1%) человека получали предшествующее лечение другими противоопухолевыми препаратами.

В работе использована модифицированная классификация признаков ФА ХМЛ, предложенная Н.М. Kantarjian и соавт. в 1992 г. [8]. Данную фазу диагностировали при наблюдении хотя бы одного из следующих критериев:

- 1) число бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге от 10 до 29%;
- 2) сумма бластных клеток и промиелоцитов в периферической крови и/или костном мозге $\geq 30\%$;
- 3) доля базофилов в периферической крови и/или костном мозге $\geq 20\%$;
- 4) тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$, не объяснимая терапевтическими воздействиями;
- 5) прогрессирующая спленомегалия > 10 см, несмотря на проводимую терапию;
- 6) появление дополнительных хромосомных аномалий, помимо t(9;22)(q34;q11).

В 2006 г. М.С. Vaccarani и соавт. [9] введена новая классификация критериев Leukemia-Net, которая отличается тем, что в ней не учитываются следующие признаки: появление дополнительных хромосомных аномалий, прогрессирующая спленомегалия, blastosis в пределах 10—14%.

Инициальные характеристики больных приведены в табл. 1.

В работе использована классификация групп риска, предложенная исследовательской группой ГНЦ РАМН в 1998 г. и учитывающая следующие признаки:

- 1) размеры селезенки ≥ 5 см из-под реберной дуги;
- 2) доля бластных клеток в крови $\geq 3\%$ и/или костном мозге $\geq 5\%$;
- 3) уровень Hb ≤ 100 г/л;
- 4) число эозинофилов в крови $\geq 4\%$.

В случае отсутствия данных признаков больные рассматривались как низкого, наличия 1—2 признаков — промежуточного, 3 и более — высокого риска [10].

Лечение иматинобимом в основном проводилось в амбулаторных условиях. Лечение начинали со стартовой дозы 600 мг/сут. При недостаточном первичном ответе на терапию или потере полной клинико-гематологической и/или полной цитогенетической ремиссии в процессе лечения дозу эскалировали до 800 мг/сут. При появлении признаков прогрессии ХМЛ больные переводились на другие методы лечения.

Оценка побочных эффектов, возникавших в процессе терапии иматинобимом, осуществлялась по шкале NCI (версия 2.0) [11]. Гематологическая и негематологическая токсичность III—IV степени служила основанием для прерывания терапии. Прием иматинобиб возобновлялся после купирования осложнений. При ее повторных эпизодах дозу препарата снижали в соответствии с общепринятыми рекомендациями [12].

Динамику ответа на терапию оценивали на основании общего осмотра больного, данных клинического и биохимического анализов крови (в течение 1-го месяца еженедельно, далее ежемесячно), морфологического и цитогенетического анализа костного мозга (через первые 3 мес, далее каждые 6 мес) и уровня экспрессии гена *BCR-ABL* по данным полимеразной цепной реакции — ПЦР (боль-

Таблица 1. Инициальные характеристики 105 (100%) больных перед началом терапии иматинобимом

Параметр	Число больных	
	абс.	%
Возраст: медиана (разброс), лет	40 (15—74)	
Пол: соотношение мужчины/женщины	1,0/1,3	
Давность заболевания: медиана (разброс), мес	30 (0—120)	
Предшествующая терапия	102	97,1
Симптомы интоксикации	68	64,8
Спленомегалия > 10 см	40	38,1
Доля бластных клеток в периферической крови или костном мозге от 10 до 29%	14	13,3
Доля базофилов в периферической крови или костном мозге $\geq 20\%$	6	5,7
Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$	5	4,8
Дополнительные хромосомные аномалии	16	15,2

ные, достигшие цитогенетической ремиссии; $n=27$; через первые 3 мес после констатации полного ЦО и далее каждые 6 мес).

Цитогенетические исследования проводились прямым методом и культивированием клеток с равномерным и G-дифференциальным окрашиванием хромосом, а при отсутствии метафазных пластинок — с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescence *in situ* hybridization — FISH) [13]. Молекулярно-генетический анализ осуществлялся методом обратного транскриптазной ПЦР [14].

Эффективность терапии оценивали по частоте гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических ответов, их стабильности и показателям выживаемости.

Достижение полного гематологического ответа (ПГО) определяли в случае соблюдения следующих критериев: отсутствие клинической симптоматики и очагов экстрамедуллярного лейкоэмического роста; нормализация показателей периферической крови (лейкоциты $<9 \times 10^9/\text{л}$ при абсолютном числе нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) и костного мозга (бластные клетки $<5\%$), а также нормализации размеров селезенки [15]. Под ранним ПГО понимали ответ, полученный в пределах 3 мес от начала терапии иматинибом.

Частичный гематологический ответ (ЧГО) констатировался при купировании клинических симптомов заболевания, числе лейкоцитов в периферической крови $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$, доле бластных клеток в костном мозге $<5\%$, отсутствии бластных клеток в крови, абсолютном числе нейтрофилов в периферической крови $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, однако допускалось наличие в формуле крови единичных миелоцитов, умеренной тромбоцитопении $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ и персистирующей спленомегалии.

ЦО оценивали по числу Ph-позитивных клеток костного мозга: полный — 0%; частичный 1—34%; малый — 36—65%; минимальный — 66—95%. Большой ЦО рассчитывали как математическую сумму полных и частичных ответов. Ранний полный ЦО констатировали при достижении его на протяжении первых 12 мес от начала приема иматиниба.

Полный молекулярно-генетический ответ соответствовал отсутствию транскрипта *BCR-ABL*, большой — снижению уровня в 1000 раз (т.е. на 3 log и более) по сравнению с уровнем экспрессии *BCR-ABL* до начала терапии либо по соотношению *BCR-ABL/ABL* менее 0,05%.

Показатели общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости рассчитаны методом Каплана — Майера [16]. Сравнение показателей выживаемости между группами проведено с помощью теста Log-rank. Под неблагоприятными событиями при расчете показателей БСВ рассматривали потерю ПГО, полного или большого ЦО, прогрессию заболевания в бластный криз и смерть вследствие любой причины.

Анализ неблагоприятных прогностических признаков выполнен с помощью модели регрессии по Коксу [17]. В работе оценено прогностическое значение следующих факторов: пол, возраст, давность заболевания более 1 года перед началом терапии Гливекком, факт предшествующей цитостатической терапии, группа высокого риска по классификации ГНЦ РАМН, гиперлейкоцитоз $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, анемия с концентрацией Hb <100 г/л, тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$, базофилия >10 и 20%, бластные клетки в костном мозге и/или периферической крови $>5\%$, спленомегалия >5 и 10 см от края реберной дуги, наличие дополнительных хромосомных аномалий, помимо t(9;22), отсутствие ПГО и полного ЦО.

Анализ полученных результатов выполнен с помощью статистического пакета SPSS 13.0. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

1. Гематологический ответ

ПГО достигли 82 (78,1%) пациента. Через 1 мес лечения ПГО имел место у 31 (29,5%), а к 3 мес — у 57 (54,3%) больных. Среди них полный ЦО получен у 34 (59,6%) пациентов, частичный — у 4 (7,0%), малый — у 9 (15,8%), без ответа — 10 (17,5%). У 25 (23,8%) больных наблюдалась отсроченный ПГО: к 6 мес — 17 (16,2%), 12 мес — 7 (6,7%), 14 мес — 1 (0,95%). Из них полного ЦО достигли 9 (36,0%) человек, частичного — 2 (8,0%), малого — 8 (32,0%), без ответа — 6 (24,0%).

ПГО оставался стабильным (длительность ≥ 12 мес) у 43 (52,4%) больных. Ранний ответ был более стабильным, чем поздний: 34 (41,5%) и 9 (10,9%) пациентов соответственно. Кратковременная потеря ПГО вследствие перерывов в лечении наблюдалась у 4 (3,8%) больных и затем была достигнута вновь на прежней или увеличенной дозе.

Из 15 (14,3%) больных с ЧГО ни у одного пациента не было полного ЦО. Лишь у 1 (0,95%) больного этой группы был достигнут большой ЦО, но в последующем и гематологический, и ЦО были потеряны. Вследствие прогрессии заболевания умерли 12 (11,4%) пациентов с ЧГО. У 2 (1,9%) больных цитогенетической ремиссии не было, но не отмечено и прогрессии заболевания — они продолжают прием иматиниба. Спустя 6 лет наблюдения мы расценивали эту ситуацию не как отсутствие ПГО, а скорее как пролонгированную гематологическую токсичность, в условиях которой критерии полного ответа формально не соблюдаются.

У 6 (10,9%) пациентов гематологического ответа получено не было, наблюдалась быстрая прогрессия ХМЛ, в сроки от 1 до 5 мес приведшая к их смерти.

2. Цитогенетический ответ

Полный ЦО получен у 44 (41,9%) больных (табл. 2), из них ранний в сроки от 3 до 6 мес — у 23 (21,9%), через 12 мес — у 9 (8,6%) и поздний после

12 мес — у 12 (11,4%). Медиана достижения полного ЦО составила 6 мес. Максимальная продолжительность терапии, потребовавшаяся для достижения полного ЦО, — 60 мес. Стабильный полный ЦО (длительность ≥ 12 мес) сохранялся у 25 (56,8%) человек. Стабильность полного ЦО зависела от сроков его достижения. Так, ранний полный ЦО был потерян у меньшего числа больных — 14 (43,8%) из 32 по сравнению с поздним ЦО — 5 (58,3%) из 12 ($p>0,05$). Кроме того, данное событие носило более отсроченный характер — позднее 54 мес.

В процессе дальнейшего лечения у 19 (43,2%) из 44 пациентов полный ЦО был утрачен в сроки от 6 до 54 мес терапии. Кратковременная (≤ 6 мес) частичная потеря полного ЦО наблюдалась у 15 (34,1%) больных: у 10 (22,7%) с ранним полным ЦО и у 5 (11,4%) — с поздним. При этом у всех пациентов с потерей полного ЦО не было прогрессии ХМЛ и сохранялся ПГО. Достигнутый у этих больных повторно полный ЦО (8; 18,2% — на эскалированной, 7; 15,9% — на стандартной дозе) сохранялся до завершения настоящего исследования.

Катамнестические наблюдения показали, что из 3 пациентов с полной потерей полного ЦО 1 (0,9%) умер вследствие прогрессии в бластный криз; 1 (0,9%) переведен на другую терапию и 1 (0,9%) без признаков прогрессии ХМЛ продолжает лечение в прежней дозе (эскалация невозможна из-за развития гематологической токсичности). Лишь у 1 пациентки бластный криз развился на фоне раннего полного ЦО.

Представляется важным, что 18 (17,1%) больных, не достигших или потерявших полный ЦО с хорошим качеством жизни, не имеют признаков прогрессии заболевания и продолжают прием иматиниба (максимально — 6 лет).

3. Молекулярный ответ

У 27 (61,4%) из 44 больных с полным ЦО достигнут молекулярный ответ: полный — у 17 (63%), из них 16 пациентов с ранним полным ЦО и 1 — с поздним; частичный — у 10 (27%), 4 с ранним и 6 с поздним полным ЦО.

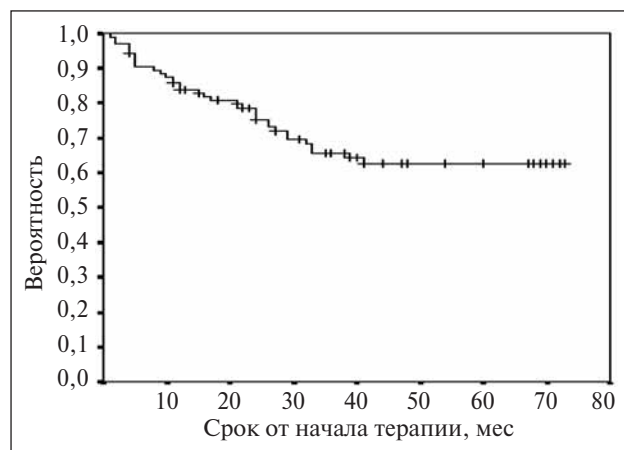


Рис. 1. Шестилетняя ОВ: $n=105$; живы 65; ОВ 61,9%

Таблица 2. Частота достижения различных ЦО у 105 (100%) больных

Вид ответа	Число больных	
	абс.	%
Полный	44	41,9
Частичный	7	6,7
Большой	51	48,6
Малый	16	15
Минимальный	4	3,8
Нет	25	23,8
Не оценено	9	8,6

4. Выживаемость

Терапия иматинибом обеспечивает высокие показатели 6-летней ОВ у больных в ФА ХМЛ — 61,9% (рис. 1), в то время как ретроспективные данные показывают, что на терапии «традиционными» цитостатическими препаратами (гидроксимочевина, бусульфан) она исчислялась лишь несколькими месяцами [18]. Шестилетняя БСВ составила в нашем исследовании 30,5% (рис. 2). Основными причинами снижения БСВ были потеря ПГО — 37 (35,2%) больных, полного или большого ЦО — 18 (17,1%), прогрессия болезни в бластный криз — 11 (10,5%), смерть вследствие любых причин — 7 (6,7%).

Возможно, процент выживаемости в нашей работе получился выше в связи с тем, что по классификации критериев ФА Leukemia-Net 12 (11,4%) пациентов должны были бы соответствовать хронической фазе заболевания.

5. Факторы прогноза

Однофакторный анализ позволил выделить ряд неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на ОВ (табл. 3). К таковым были отнесены: отсутствие ПГО (6-летняя ОВ 21,7% против 73,2%, $p<0,001$; рис. 3), полного ЦО (6-летняя ОВ 37,7% против 95,5%, $p<0,001$; рис. 4); группа высокого ри-

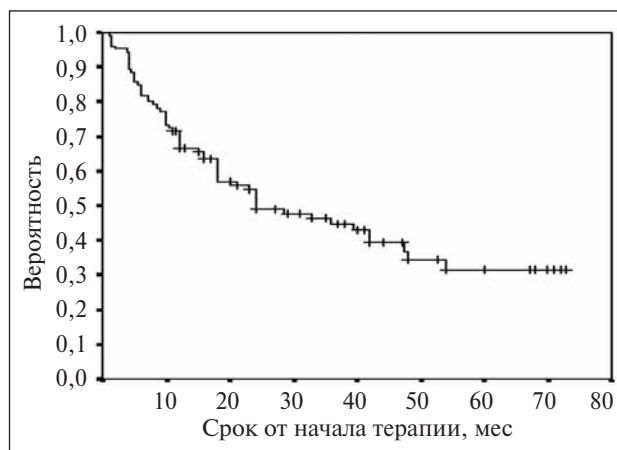


Рис. 2. Шестилетняя БСВ: $n=105$; событий 73; БСВ 30,5%

ска (6-летняя ОВ 39,0% против 62,3% при среднем и 70,1% — при низком риске, $p<0,05$); давность заболевания более 1 года до начала терапии иматинибом (6-летняя ОВ 52,1% против 84,4%, $p<0,05$); факт предшествующей цитостатической терапии (6-летняя ОВ 33,3% против 62,8%, $p<0,05$), снижение концентрации $Hb < 100$ г/л (6-летняя ОВ 48,4% против 67,6%, $p<0,05$) и увеличение селезенки > 10 см от края реберной дуги (6-летняя ОВ 47,7% против 72,1%, $p<0,05$).

Пол и возраст не влияли на ОВ ($p>0,05$). Статистически значимых данных о взаимосвязи гиперлейкоцитоза, тромбоцитопении или тромбоцитоза, базофилии, спленомегалии > 5 см от края реберной дуги, числа бластных клеток в костном мозге и/или в периферической крови $> 5\%$, наличия дополнительных хромосомных аномалий с прогнозом также установить не удалось ($p>0,05$).

При оценке выявляемых на момент назначения иматиниба неблагоприятных инициальных признаков с помощью многофакторного статистического анализа выяснилось, что на выживаемость больных ХМЛ в ФА отрицательно влияют: общая продолжительность заболевания более 1 года до начала терапии иматинибом, предшествующая терапия и снижение концентрации $Hb < 100$ г/л ($p<0,05$). Эти данные несколько отличаются от полученных в ранних исследованиях [4], где было доказано влияние на выживаемость уровня $Hb < 100$ г/л, увеличение селезенки > 5 см и числа бластных клеток в периферической крови $> 5\%$, что, по всей видимости, связано с большей длительностью наблюдения в настоящей работе.

6. Токсичность

Эпизоды гематологической токсичности III—IV степени зарегистрированы у 58 (55,2%) больных. Следует отметить, что у абсолютного большинства

Таблица 3. Прогностические факторы, влияющие на ОВ пациентов с ХМЛ

Параметр	<i>n</i>	ОВ живы	вер. $\pm$ SE	однофакторный анализ	<i>p</i> коэффициент Уолда	многофакторный анализ
ПКГР:						
нет	23	5	0,22 $\pm$ 0,08	$<0,001$		
есть	82	60	0,73 $\pm$ 0,06			
Полный ЦО:						
нет	61	23	0,38 $\pm$ 0,06	$<0,001$		
есть	44	42	0,95 $\pm$ 0,04			
Группа риска:						
низкая	24	17	0,71 $\pm$ 0,1	$<0,05$		
средняя	61	38	0,62 $\pm$ 0,07			
высокая	20	10	0,50 $\pm$ 0,1			
Продолжительность заболевания:						
< 1 года	32	27	0,84 $\pm$ 0,08	$<0,05$	9,5	$<0,05$
> 1 года	73	38	0,52 $\pm$ 0,06			
Спленомегалия (см от края реберной дуги):						
< 10	61	44	0,72 $\pm$ 0,07	$<0,05$		
> 10	44	21	0,48 $\pm$ 0,08			
Анемия:						
$Hb \geq 100$ г/л	74	50	0,68 $\pm$ 0,07	$<0,05$	4,1	$<0,05$
$Hb < 100$ г/л	31	17	0,48 $\pm$ 0,1			
Наличие бластных клеток в периферической крови:						
нет	57	42	0,74 $\pm$ 0,07	$<0,05$		
есть	48	23	0,48 $\pm$ 0,08			
Предшествующая терапия:						
нет	3	1	0,63 $\pm$ 0,0	$<0,05$	11,3	$<0,05$
есть	10	64	0,33 $\pm$ 0,06			
Гематологическая токсичность III—IV степени:						
нет	47	31	0,71 $\pm$ 0,07	$>0,05$		
есть	58	34	0,51 $\pm$ 0,08			
Негематологическая токсичность III—IV степени:						
нет	79	52	0,66 $\pm$ 0,06	$>0,05$		
есть	26	13	0,50 $\pm$ 0,11			

Примечание. *n* — число пациентов; вер. — вероятность; SE — стандартная ошибка.

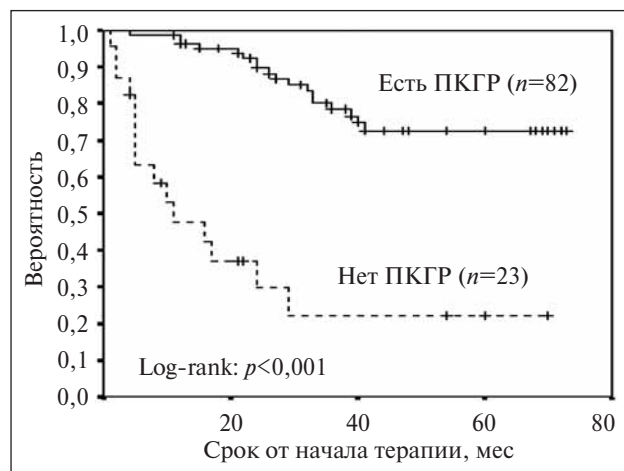


Рис. 3. Вероятность ОБ в зависимости от статуса достижения ПКГР. Есть ПКГР: живы 60, ОБ 73,2%; нет ПКГР: живы 5, ОБ 21,7%

пациентов гематологическая токсичность возникала одновременно по нескольким росткам кроветворения: у 14 (13,3%) — по 2 и у 32 (30,5%) — по 3.

Тромбоцитопения III—IV степени развилась у 35 (33,3%) больных (табл. 4), но только у 17 (16,2%) из них она сопровождалась геморрагическими проявлениями. Нейтропения III—IV степени зафиксирована у 34 (32,4%) пациентов и в основном возникала через 4 мес как отсроченный побочный эффект иматиниба. Инфекционные осложнения, связанные с нейтропенией, имели место у 11 (10,5%) человек. Анемический синдром был менее частым — 29 (27,6%) больных. По всей видимости, анемия в большинстве случаев, за исключением железодефицитных состояний, отражала степень подавления красного ростка Rh-позитивным клоном или была следствием предшествующей химиотерапии. В связи с этим глубокая анемия перед лечением иматинибом оказалась неблагоприятным прогностическим признаком в отношении риска возникновения возможной гематологической токсичности.

У 6 (5,7%) пациентов гематологическая токсичность III—IV степени по нескольким росткам кроветворения сохранялась в течение всего времени наблюдения. Из них у 3 (50%) больных без ЦО в дальнейшем потребовалась полная отмена иматиниба. Полного ЦО достигла только 1 (17%) пациентка через 54 мес терапии, а 2 (33%) больных без ЦО продолжают прием иматиниба.

Пик гематологической токсичности иматиниба пришелся на 3—6-й месяц терапии, в последующем частота и выраженность ее проявлений снижалась. Поздние побочные эффекты (возникающие после 18 мес) были редкими.

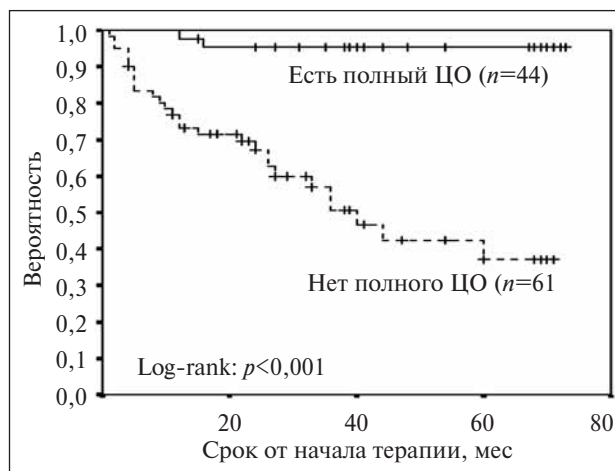


Рис. 4. Вероятность ОБ в зависимости от статуса достижения полного ЦО. Есть полный ЦО: живы 42, ОБ 95,5%; нет полного ЦО: живы 23, ОБ 37,7%

Значимая негематологическая токсичность III—IV степени (оссалгии, миалгии, судорожный синдром, различные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, отечный синдром, аллергические высыпания) наблюдалась у 26 (24,8%) пациентов и имела место в основном в первые 3 мес лечения иматинибом (медиана — 0,8 мес).

7. Дозовый режим и его оптимизация

Стандартная доза иматиниба 600 мг/сут на протяжении всего времени наблюдения была адекватной лишь для 36 (34,3%) больных. У 53 (50,5%) пациентов из-за периодически развивающейся гематологической и негематологической токсичности дозотенсивность снижалась за счет временной отмены или редукции дозы до 400 мг/сут. Из них 33 (62,3%) пациента были сняты с лечения иматинибом в разные сроки ввиду отсутствия эффекта или прогрессии заболевания. В основном редукция дозы иматиниба проводилась в первый год лечения. Учитывая данные, полученные на ранних этапах исследова-

Таблица 4. Токсичность терапии иматинибом у 105 (100%) пациентов с ХМЛ

Осложнение	Число больных	
	абс.	%
Гематологическая токсичность III—IV степени		
Анемия	29	27,6
Тромбоцитопения	35	33,3
Нейтропения	34	32,4
Негематологическая токсичность III—IV степени		
Отечный синдром	6	5,7
Желудочно-кишечная	6	5,7
Аллергическая	3	2,9
Костно-мышечная	11	10,5

ния, в дальнейшем тактика ведения больных с проявлениями токсичности была изменена, и терапия иматинибом в максимально возможные сроки проводилась без редукции дозы под прикрытием адекватной сопроводительной терапии. В итоге это позволило увеличить частоту ПГО и полного ЦО.

В связи с недостаточным первичным ответом на терапию или его потерей в процессе лечения 37 (35,2%) пациентам доза иматиниба была эскалирована до 800 мг/сут. Для 8 (38,1%) из 21 человека без ПГО эскалация дозового режима иматиниба оказалась эффективной: достигнут ПГО. Временный эффект в виде ЧГО получен у 5 (23,8%) пациентов (у 1 терапия продолжается, а 4 в дальнейшем сняты с лечения). Умерли вследствие прогрессии ХМЛ 8 (38,1%) больных.

С целью попытки получить полный ЦО дозу эскалировали 16 (15,2%) больных с ПГО: полного ЦО достигли 5 (31,25%) человек, малого — 4 (25,0%), 2 больных продолжают лечение с хорошим качеством жизни без признаков прогрессии, а в 2 случаях имела место трансформация в бластный криз.

По истечении 6 лет наблюдения 53 (50,5%) пациента без признаков прогрессии продолжают лечение иматинибом, 12 (11,4%) из-за недостаточного ответа или токсических эффектов переведены на лечение другими препаратами. Смерть вследствие прогрессии заболевания в различные сроки констатирована у 34 (32,4%) больных, от других причин умерли 6 (5,7%) пациентов.

Таким образом, появление иматиниба в клинической практике значительно улучшило результаты терапии больных с прогрессирующей стадией болезни, их качество жизни, а также позволило получить не только гематологические, но и цитогенетические и молекулярно-генетические ремиссии.

Выводы

1. Терапия иматинибом обеспечивает высокую 6-летнюю ОВ больных ХМЛ в ФА (61,9%), значительно превышающую таковую на ранее использовавшихся методах лечения. Предиктором высокой долгосрочной выживаемости является достижение полного ЦО: ОВ 95,5% против 37,7% ($p < 0,001$).

2. Потеря или отсутствие полного ЦО во время терапии иматинибом не всегда приводит к прогрессии ХМЛ: у 18 (17,1%) больных ХМЛ в ФА без полного ЦО сохраняются нормальные клинико-гематологические показатели, физическая и трудовая активность и отсутствуют признаки прогрессии заболевания.

3. Достижение отсроченного или восстановление потерянного полного ЦО в ряде случаев ХМЛ в ФА возможно путем эскалации дозы до 800 мг/сут — 5 (4,8%) больных.

4. Продолжительность ХМЛ более 12 мес, предшествующая цитостатическая терапия и снижение концентрации Hb < 100 г/л, по данным многофакторного анализа инициальных признаков, ухудшают долгосрочную ОВ, свидетельствуя в пользу целесообразности максимально раннего начала лечения иматинибом.

Л и т е р а т у р а

1. Deininger M., Buchdunger E., Druker B.J. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005;105(7):2640—53.
2. Druker B., Talpaz M., Debra J. et al. Efficacy and safety of specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344(14):1031—7.
3. Семочкин С.В., Лория С.С., Курова Е.С. и др. Анализ качества жизни больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации на фоне терапии гливексом. *Совр онкол* 2002;4(2):67—70.
4. Курова Е.С. Клиническая эффективность молекулярно-направленной терапии в фазе акселерации хронического миелолейкоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
5. Kantarjian H., Talpaz M., O'Brien S. et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia — comparison with historic experience. *Cancer* 2005;103(10):2099—108.
6. Piazza R.G., Magistroni V., Franceschino A. et al. The achievement of durable complete cytogenetic remission in late chronic and accelerated phase patients with CML treated with Imatinib mesylate

- predicts for prolonged response at 6 years. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37(2):111—5.
7. Guilhot F., Chastang C., Michallet M. et al. Interferon α -2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:223—9.
8. Kantarjian H.M., Keating M.J., Estey E.H. et al. Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon- α and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol* 1992;10:772—8.
9. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia net. *Blood* 2006;108:1809—20.
10. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом (пособие для врачей). М.: Триада, 2005.
11. NCI: Common Toxicity Criteria manual, version 2.0. Bethesda (MD): National Cancer Institute. 1999. p. 1—35.
12. Druker B.J., Talpaz M., Resta D. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*

- 2001;344:1031—7.
13. Pinkel D., Straume T., Gray J.W. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(9):2934—8.
14. Gabert J., Beillard E., van der Velden V.H. et al. Standardisation and quality control studies of «real-time» quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia. A Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003;17:2318—57.
15. Talpaz M., Silver R.T., Druker B.J. et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928—37.
16. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457—61.
17. Cox D.R. Regression models and life tables. *J Royal Stat Soc* 1972; Series B (34):187—220.
18. Hehlmann R., Heimpel H., Hasford J. et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood* 1993;82(2):398—407.

НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ БОРТЕЗОМИБА В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. Степанова, Е.Р. Мачюлайтене, Г.Н. Салогуб, Е.В. Мельникова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Периферическая нейропатия (ПН) — одно из самых частых осложнений терапии бортезомибом. В статье приведен краткий обзор литературы, а также оценена частота возникновения нейропатии, ее характеристика в группе, состоящей из 33 больных. ПН была выявлена у 16 (48,5%) пациентов. В этой группе начальные проявления нейротоксичности (I и II степени) отмечены у 8 (50%) больных, тогда как проявления тяжелой нейропатии III и IV степени — у 6 (37,5%) и 2 (12,5%) больных соответственно. Нейропатия у большинства пациентов была обратима при своевременной модификации дозы препарата и назначении симптоматической терапии.

Ключевые слова: бортезомиб, множественная миелома, периферическая нейропатия

BORTEZOMIB NEUROTOXICITY TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA: SINGLE CENTER EXPERIENCE AND LITERATURE REVIEW

N.V. Stepanova, E.R. Machulaitene, G.N. Salogub, E.V. Melnikova

St.-Petersburg State Pavlov Medical University

Peripheral neuropathy is one of the most common complications of Bortezomib treatment. In this article you can find a brief literature review and single center experience: we estimated the prevalence of neuropathy development and its characteristics in a group of 33 patients. Peripheral neuropathy was found in 16 (48.5%) patients. In this group initial manifestations of neurotoxicity (grade I and II) were found in 8 (50%) patients. Advanced neuropathy (grade III and IV) was found in 6 (37.5%) and 2 (12.5%) patients respectively. In the majority of patients neuropathy was reversible if Bortezomib dose was modified and symptomatic treatment was administered at the proper time.

Key words: bortezomib, multiple myeloma, peripheral neuropathy

Бортезомиб — новый, первый в своем классе ингибитор активности протеасомы (26S), зарегистрированный для лечения множественной миеломы (ММ) в стадии рецидива или резистентности к предшествующей терапии (2-я линия), был одобрен Управлением по контролю за качеством продуктов и медикаментов США (FDA) в 2004 г. С 2006 г. препарат зарегистрирован для использования в России при рецидиве и резистентных формах ММ, и наконец, с 2008 г. бортезомиб разрешен для применения в составе комбинированной (индукционной) терапии ММ 1-й линии.

Обычные побочные эффекты бортезомиба включают желудочно-кишечные расстройства, развитие тромбоцитопении и нейропатии. Периферическая нейропатия (ПН) является главным дозоограничивающим видом токсичности, ассоциированным с бортезомибом, что было показано в многоцентровых исследованиях I и II фазы: SUMMIT (Study of Uncontrolled Multiple Myeloma managed with proteasome Inhibition Therapy) и CREST (Clinical Response and Efficacy Study of bortezomib in the treatment of relapsing multiple myeloma) [1] и в исследовании III фазы клинических испытаний APEX [2].

Материалы и методы

Цель исследования — изучение эффективности и нейротоксичности препарата бортезомиб

(велкейд) в составе комбинированной терапии у больных ММ. Диагноз ММ устанавливали на основании стандартных критериев [3]. Стадирование ММ проводилось на основании классификации Durie, Salmon, 1975 [3]. При оценке ПН использовалась шкала NCI-CTCAE для побочных эффектов, версия 3,0 (табл. 1) [4].

В настоящее исследование были включены пациенты, проходившие обследование и лечение в отделении гематологии клиники факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в период с февраля 2006 г. по июнь 2008 г. У каждого пациента регистрировались демографические данные, иммунологический вариант ММ, статус заболевания до начала терапии (впервые установленная ММ или рецидив заболевания), предшествующая терапия, сопутствующая патология, ответ на терапию, неврологический статус до лечения и во время его проведения.

Информация вносилась в компьютерную базу и подвергалась статистической обработке с помощью пакета программы SPSS, 14-я версия.

Результаты

Велкейд в составе комбинированной терапии (VMP — велкейд, мелфалан, преднизолон и VD — велкейд, дексаметазон) был использован в лечении

Таблица 1. Степени тяжести ПН по шкале NCL CTC, версия 3.0, 2006

ПН	I	II	III	IV
Моторная	Бессимптомная, только слабость при исследовании/тестировании	Симптомная слабость, влияющая на функцию, но не влияющая на ПА	Слабость, влияющая на ПА. Необходима поддержка или содействие при ходьбе (трость или аппарат для ходьбы)	Угрожающая жизни; инвалидизирующая (например, паралич)
Сенсорная	Бессимптомная; потеря глубоких сухожильных рефлексов или парестезия, но не влияет на функцию	Сенсорные изменения или парестезии, влияющие на функцию, но не влияющие на ПА	Сенсорные изменения или парестезии, влияющие на ПА	Инвалидизирующая
Боль	Легкая боль, не влияющая на функцию	Умеренная боль, влияющая на функцию, но не влияющая на ПА	Тяжелая боль, влияющая на функцию, серьезно влияющая на ПА	Инвалидизирующая

Примечание. Здесь и в табл. 3, 7: ПА — повседневная активность.

Таблица 2. Характеристика больных

Показатель	Число пациентов абс.	%	Медиана (min, max)
Пол			
мужчины	14	43	
женщины	19	67	
Возраст, годы			64 (45–82)
Иммунологический вариант миеломы			
IgG	17	52	
IgA	10	30	
только легкие цепи	0	0	
IgD или IgM	4	12	
Срок после установления диагноза, мес			20,8 (1–73)
β_2 -Микроглобулин, >3,5 мг/л	10	30	
Статус заболевания			
впервые диагностированное	7	21	
рецидив/резистентность	26	79	
Стадия заболевания			
I	1	3	
IIA, IIB,	10	30	
IIIA, IIIB	18	55	
Применение нейротоксичных препаратов (винкристин)	23	49	
Предшествующая терапия			
VAD	16	48	
HYPER-CVAD	3	9	
MP	6	18	
M2	1	3	
Линия терапии			
1-я	7	21	
2-я	20	61	
3-я	6	18	
Сопутствующая патология			
СД	2	6	
АГ	20	60,6	
ХПН	2	6	
(креатинин >0,17 ммоль/л)			

Примечание. СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

33 больных (19 женщин и 14 мужчин) ММ и плазмцитомой. Возраст больных варьировал от 45 до 82 лет (медиана — 64 года). У 26 (79%) пациентов с прогрессирующим или резистентным течением заболевания велкейдсодержащие режимы применялись в качестве 2-й или 3-й линии терапии, у 7 (21%) больных с впервые установленным диагнозом — как индукционный режим 1-й линии. В качестве терапии 1-й линии у резистентных больных или у больных с рецидивом заболевания до назначения велкейда в комбинации использовалась терапия по схемам: VAD (винкристин, адриабластин, дексаметазон) — 16 (48%) пациентов, HYPER-CVAD (циклофосфан, винкристин, адриабластин, дексаметазон) — 3 (9%), MP (мелфалан с преднизолоном) — 6 (18%) и M2 — 1 больной [5]. Характеристика пациентов и тактика терапии представлены в табл. 2.

I стадия ММ была установлена у 1 (3%) больного, II и III — у 10 (30%) и 18 (55%) пациентов соответственно. Диагноз плазмцитомы верифицирован у 4 (12%) больных.

ММ с секрецией IgG диагностирована у 17 (52%) пациентов, миелома с секрецией IgA — у 10 (30%), другие иммунологические варианты ММ отмечены у 3 (9%) больных.

Медиана срока после установления диагноза до начала терапии велкейдсодержащими режимами составила 19 (от 1 до 84) мес. 10 (30%) человек из исследуемой группы имели повышенный уровень β_2 -микроглобулина (>3,5 мг/л), у 17 (51%) — отмечен сниженный уровень альбумина (<30 г/л). У 23 (49%) пациентов ранее в лечении использовался винкристин. СД был выявлен у 2 (6%), АГ — у 20 (60,6%) и ХПН — у 2 (6%) больных.

Терапия

Терапия бортезомибом проводилась в комбинации с дексаметазоном (VD) или с преднизолоном и мелфаланом (VMP). По схеме VD пациенты получали бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² внутривенно, болюсно в 1, 4, 8 и 11-й дни в сочетании с дексаметазоном *per os* 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни. Пере-

ВЕЛКЕЙД® в комбинации с мелфаланом и преднизолоном одобрен для лечения пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.

ВЕЛКЕЙД® также предназначен для лечения пациентов с множественной миеломой, получивших не менее 1 курса терапии.



ВЕЛКЕЙД® расширяет возможности в терапии впервые выявленной множественной миеломы.

Велкейд® увеличивает выживаемость, обеспечивая быстрый и более длительный ответ при соблюдении полного курса терапии*.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

LC-RUS-ME/2008/July/294/01

Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. РУ № ЛС-000654 от 20.10.2006. За дополнительной информацией обращайтесь в



ЯНССЕН-СИЛАГ

Подразделение ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17/2
Тел.: (495) 755-83-57; факс: (495) 755-83-58

ВЕЛКЕЙД®
(бортезомиб)

УНИКАЛЬНАЯ НАУКА – УНИКАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

* Richardson P.G. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. Blood, 15 November 2007, Vol. 110, No. 10, pp. 3557–3560.

рыв между курсами составлял 10 дней. Схема VMP состояла из введения бортезомиба в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й дни каждого 1—4-дневного цикла и в 1, 8, 22, 29-й дни 5—9-дневного цикла терапии. Мелфалан — 9 мг/м² и преднизолон — 60 мг/м² *per os* назначались в 1—4-й день каждого цикла.

Схема терапии VD была использована у 5 (15%) больных, ранее не получавших специфической терапии, и у 18 (55%) пациентов с рецидивом или резистентным течением ММ. При достижении полной или почти полной ремиссии после 8 курсов схемы VD 11 (33%) пациентов получали поддерживающую терапию. Схема поддерживающей терапии состояла из бортезомиба — 1,3 мг/м² в 1, 4, 8, 11-й дни, дексаметазона *per os* — 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, периодичность проведения курса — 1 раз в 3 мес.

У 2 (6%) больных с впервые установленным заболеванием проведено лечение по протоколу VMP.

Результаты терапии

В рамках исследования проведено от 3 до 8 (в среднем — 5) курсов терапии. Эффективность ее оценивали согласно критериям Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (EBMT) [6]. Полный ответ (CR) достигнут у 10 (30%) больных, почти полный (nCR) — у 5 (15%), частичный (PR) — у 5 (15%), стабилизация заболевания (SD) — у 10 (30%), прогрессирование (PD) — у 3 (10%) пациентов. 5 больных продолжают лечение, и окончательная оценка эффективности проводимой терапии будет проведена позднее. Таким образом, общая эффективность терапии (CR, nCR, PR) составила 60%. Резистентность к терапии (SD, PR) зарегистрирована у 40% больных. За время наблюдения 2 (6%) пациента умерли от прогрессии основного заболевания, 1 от прогрессии солидной опухоли. Противоопухолевый эффект наступал в течение 2 мес, в среднем после первых 3 курсов терапии.

При использовании велкейда в качестве 1-й линии терапии CR достигнут только у 2 (6%) больных, случаев nCR или PR не зарегистрировано.

Переносимость терапии VD у подавляющего большинства больных была удовлетворительной.

Среди проявлений токсичности наиболее часто выявлялись полинейропатию, тромбоцитопению и диарею.

ПН как основное осложнение терапии бортезомибом

Оценка вида и степени нейропатии и повседневной активности проводилась согласно шкале NCI-СТС для побочных эффектов (версия 3,0). Отдельно выделяли наличие исходной нейропатии, использование ранее нейротоксичных препаратов (винкристин) и сопутствующие заболевания (СД, ХПН, АГ) как возможные факторы, влияющие на возникновения бортезомиб-индуцированной нейропатии (БИН).

На основании опроса, клинической картины и неврологического статуса установлено, что 9 (27%) больных имели признаки нейропатии еще до начала терапии бортезомибом. Признаки сенсорной нейропатии выявлены у 5 пациентов, сенсомоторной — у 4.

Проявления нейропатии в ходе лечения бортезомибом отмечались у 16 (48,5%) больных. В этой группе начальные проявления нейротоксичности (I и II степени) наблюдались у 8 (50%) пациентов, тогда как проявления тяжелой нейропатии III и IV степени — у 6 (37,5%) и 2 (12,5%) больных соответственно. В исследуемой группе преобладала смешанная сенсомоторная нейропатия, которая была выявлена у 9 (56%) больных, в то время как изолированная сенсорная нейропатия отмечена у 7 (45%). Болевой компонент сопровождал тот или иной вариант нейропатии у 8 (50%) пациентов. Развитие автономной нейропатии с клиникой ортостатического коллапса, паралитического илеуса имело место у 2 (12,5 %) больных (табл. 3).

У 6 (18%) пациентов начальные проявления нейропатии возникали во время проведения первых 3 циклов терапии, достигая максимальных клинических проявлений к 5-му курсу лечения. Начальные клинические проявления БИН у 10 (82%) больных возникали после 4—5 курсов лечения.

У 12 (34%) пациентов в связи с развитием нейропатии были внесены коррективы в план и схему терапии. Редукция дозы до 1 и 0,7 мг/м² потребовалась 8 (24%) и 4 (12%) больным соответственно. Не-

обходимость в увеличении интервалов между курсами терапии до регресса неврологической симптоматики возникла у 4 (12%) пациентов. Тяжелая нейропатия (III степень с выраженным болевым синдромом и IV степень токсичности) у 5 (15%) больных привела к необходимости прекращения терапии бортезомибом.

Требующая лечения нейропатия развилась у 14 (42%) пациентов. Терапия нейропатии была в основном симптоматической. При возникновении нейропатии

Таблица 3. Степени тяжести исходной нейропатии и БИН

Степень тяжести	Число пациентов (%)	
	с исходной нейропатией	с БИН
0 (отсутствие нейропатии)	24 (73)	17 (52)
I (парестезия, слабость и/или угасание рефлексов) без боли или утраты функции	5 (16)	1 (3)
I с наличием боли или II (нарушение функции, но не ПА)	4 (13)	7 (22)
II с наличием боли или III (нарушение ПА)	0	6 (19)
IV (сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности или двигательная, угрожающая жизни или вызывающая паралич)	0	2 (6)

назначались витамины группы В (нейромультивит, мильгамма), α-липоевая кислота, в случае болевой формы препараты из группы антидепрессантов (амитриптилин) и антиконвульсантов (карбамазепин, прегабалин, габапентин). В редких случаях дополнительно использовались анальгетики: катадолон, трамадол, нестероидные противовоспалительные препараты. При ортостатической гипотензии назначали глюкокортикоиды, инфузионную терапию.

При анализе динамики клинических проявлений нейропатии показано, что у 9 (27%) больных проявления уменьшились на фоне модификации дозы бортезомиба или как следствие терапии. Среднее время до наступления клинического улучшения — 45 (от 10 до 120) дней. Таким образом, нейропатия у большинства пациентов была обратима. Для регресса симптомов ПН III и IV степени требовалось больше времени, чем для I—II степени (3—4 мес при выраженной нейропатии против 1—2 мес при начальных ее степенях).

При оценке факторов риска БИН следует отметить, что 2 (6%) больных имели СД с проявлениями диабетической полинейропатии, которая претерпела отрицательную динамику на фоне терапии бортезомибом с I до II и III степени токсичности. Из 23 пациентов, ранее получавших винкристин, у 11 (48%) развилась БИН.

Обсуждение

Введение в клиническую практику ингибитора активности химоотрипсина протеосомы бортезомиба заставило вновь обратиться к проблеме ПН, описанной ранее при использовании таких цитостатических препаратов, как платина, винкристин, талидомид и его производные, так как сенсорные дисфункции и болевая нейропатия являются наиболее частыми ограничивающими применение данного препарата факторами [6, 7].

ПН представляет собой дисфункцию одного периферического нерва или более. Она включает синдромы, характеризующиеся различной степенью сенсорных нарушений, боль, мышечную слабость и атрофию, снижение глубоких сухожильных рефлексов и вазомоторные симптомы по отдельности или в любой комбинации.

Первоначальная оценка основывается на анамнезе (анализ изменений почерка, возможность застегивать пуговицы, изменение тактильной чувствительности) и физикальном обследовании. Электромиография и исследование скорости проведения по нерву помогает локализовать повреждение и определить, является ли ПН первично аксональной (часто метаболической) или демиелинизирующей (часто аутоиммунной). В основе полиней-

ропатии нередко лежат также поражения моторных (порфирия) или сенсорных (СД) волокон. Некоторые заболевания (болезнь Лайма, СД, дифтерия) иногда поражают черепные нервы. Применение ряда лекарственных препаратов, в том числе цитостатического действия (винкаалкалоиды, бортезомиб, аналоги платины, талидомид, леналидомид), и токсинов может приводить к поражению как сенсорных, так и моторных волокон (табл. 4).

Поражение периферической нервной системы должно быть заподозрено у пациентов с диффузным или мультифокальным сенсорным дефицитом, слабостью без гиперрефлексии или в обоих случаях.

Полинейропатия часто встречается у больных ММ. В исследовании I. Borello и соавт. [6] сообщалось о 15% частоте развития ПН у пациентов с вновь диагностированной ММ до начала какой-либо терапии, что предполагает, что ММ может вносить вклад в развитие данного состояния. У 1/3 пациентов с ММ обнаруживаются аномалии при внимательном электрофизиологическом исследовании. Однако нейропатия является ведущим клиническим проявлением только у 10% больных и обычно предшествует диагностике заболевания крови. Развитие парапротеинемической нейропатии тесно связано с присутствием избыточного количества моноклонального иммуноглобулина в крови, который может определяться методом электрофореза или более чувствительным тестом иммунофиксации. Это имеет важное клиническое значение, поскольку некоторые из иммуноглобулинов обладают свойствами антител, направленных к компонентам миелина или аксономы [8]. В типичных случаях электромиографическое исследование выявляет аксональное повреждение, реже повреждение как аксонов, так и миелина; первое, возможно, является исходным. Удаление парапротеина посредством плазмообмена может приводить к нестойкому клиническому улучшению нейропатии [8]. Отложения амилоида являются осложнением у 30—40% больных ММ. В основе амилоидной полинейропатии (симметричные парестезии нижних конечностей) лежит потеря тонких миелинизированных и немиелинизированных воло-

Таблица 4. Токсические причины развития нейропатии

Тип	Причина
Аксональная моторная	Столбняк
Аксональная сенсомоторная	Этанол, мышьяк, дапсон, колхицин, литий, винкаалкалоиды
Аксональная сенсорная	Бортезомиб, доксорубин, этопозид, гемцитабин, ифосфамид, этамбутол, этионамид, глутетимид, гидралазин, интерферон-α, аналоги платины, пиридоксин, статины, талидомид
Демиелинизирующая	Прокаиномид
Смешанная	Амиодарон, препараты золота

кон, демиелинизация. Это заболевание клинически проявляется мышечной слабостью, синдромом карпального канала, поражением черепных нервов, чаще лицевого и глазодвигательных. Также редко могут возникать сенсорная нейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и неопластическая инфильтрация корешков.

Кроме того, высокая частота развития нейропатии до начала лечения бортезомибом объясняется использованием в терапии 1—2-й линии ряда нейротоксичных препаратов, таких как винкристин, цисплатин и талидомид.

В данном исследовании до назначения велкейда ПН была отмечена у 9 (29%) пациентов, при этом нейротоксичные препараты ранее были использованы у большинства больных, несколько пациентов страдали ХПН или имели СД. Определить вклад каждого из этих факторов не представляется возможным.

Считается, что ПН является скорее сенсорной, чем моторной, и возникает в результате аксональной дегенерации с общей частотой, варьирующей между 30 и 47%, и с частотой тяжелой нейропатии (III—IV степени) приблизительно в 15% случаев [9]. БИН может быть индуцирована дисрегуляцией нейротрофинов, так как бортезомиб ингибирует активацию ядерного фактора κB (NF κB), критического транскрипционного фактора для фактора роста нерва, определяющего выживание нейрона. Однако точные механизмы, лежащие в основе БИН, находятся пока в процессе исследования.

Для характеристики изменений в периферических нервах на модели крыс показано, что на фоне терапии бортезомибом были обнаружены индуцированные препаратом изменения в шванновских клетках, миелине, а также выявлена аксональная дегенерация [10]. При этом спинной мозг не вовлекался в патологические изменения. Показано, что под воздействием данного препарата могут повреждаться дорсальные ганглии и глиальные клетки. Причина повреждения нервов остается неясной, и его развитие непредсказуемо [11].

Начальным и наиболее заметным проявлением поражения периферических нервов часто слу-

жит нарушение чувствительности. Обычно оно имеет симметричный характер и бывает более выражено в дистальных, чем в проксимальных, отделах — по типу «носков и перчаток». Нарушение чувствительности может сопровождаться двигательными расстройствами и изменением сухожильных рефлексов. Субъективные проявления нарушения чувствительности часто опережают по времени появление объективных признаков, выявляемых при осмотре.

Боль — характерный симптом нейропатий, особенно с преимущественным поражением тонких волокон. Нейропатическая боль, как правило, плохо локализована, имеет тенденцию к иррадиации, описывается пациентом как жгучая, стреляющая, мучительная. Больные часто жалуются на обжигающую боль в области подошвенных поверхностей стоп. Характерной чертой является появление выраженного болевого ощущения, не соответствующего интенсивности раздражителя. Симптомы вегетативной дисфункции представлены ортостатической гипотензией, ощущением похолодания в дистальных отделах конечностей, нарушением терморегуляторного потоотделения, расстройством функции мочевого пузыря и кишечника (табл. 5) [12]. При осмотре больных, наряду с изменением чувствительности, часто выявляется изменение окраски кожных покровов (гиперемия, цианоз) в соответствующих областях, в тяжелых случаях — выраженные трофические нарушения. Сочетание этих проявлений с интенсивными жгучими болями позволяет говорить о наличии каузалгии, в патогенезе которой большое значение имеет нарушение функции симпатической нервной системы.

Большинство нейропатий дозозависимо, симптомы ПН уменьшаются или стабилизируются после перерыва в лечении или уменьшения дозы бортезомиба и зависят от продолжительности терапии. В исследовании S. Jagannath [13] 54 пациента получали бортезомиб в 2 разных дозах (1 и 1,3 мг/м²) и кумулятивная встречаемость тяжелой ПН составила 9% (IV степень — в 1 случае). Требуемая терапии ПН отмечена в 41% случаев. Основным осложнением была нейропатическая боль, появившаяся

в период первых 5 курсов лечения. Более 2/3 пациентов имели клинически значимую ПН, но с улучшением при модификации дозы и прекращении терапии. Риск развития болевой ПН не изменялся при использовании бортезомиба и в 1-й линии. ПН в этом случае зафиксирована у 30% больных (6% с III стадией) в одном исследовании, у 16% — в другом (CREST).

Требуемая терапии ПН была выявлена у 21% пациентов,

Таблица 5. Клинические проявления и симптоматика различных форм автономной нейропатии

Система органов	Проявление	Симптом
Сердечно-сосудистая	Ортостатическая гипотензия, нарушение толерантности к физическим нагрузкам	Головокружения, обморочные состояния
Желудочно-кишечная	Снижение перистальтики	Дисфагия, тошнота, рвота, запоры, парез желудочно-кишечного тракта
	Усиление перистальтики	Диарея, ночное недержание стула
Мочеполовая	Дисфункция мочевого пузыря	Никтурия, остаточная моча в мочевом пузыре

получающих бортезомиб в дозе 1 мг/м², и 37% — в дозе 1,3 мг/м². С увеличением числа циклов частота развития ПН возрастает, достигая фазы плато на цикле 5 (приблизительно 30 мг/м² — кумулятивная доза). Отмечена положительная корреляция между кумулятивной дозой бортезомиба и общей неврологической шкалой, однако в работах других авторов не установлено явной корреляции между кумулятивной дозой или количеством циклов (времени) и началом болей, связанных с бортезомибом. Также не описано изменений сенсорной функции у пациентов с миеломой и у больных, предварительно получающих какую-либо химиотерапию [13]. А. Badros и соавт. [9] не обнаружили связи между развитием ПН и полом, возрастом, расой, уровнем креатинина, предшествующей терапией талидомидом и использованием бортезомиба в режиме монотерапии или в комбинации (с талидомидом, дексаметазоном, химиотерапией). В работе P.G. Richardson и соавт. [13] не выявлено связи увеличения частоты нейропатии с предшествующей терапией талидомидом, винкристином и платиной.

В исследовании А. Badros пациенты, получавшие талидомид в комбинации с бортезомибом, оставались на терапии дольше с минимальной редукцией дозы. Этот парадоксальный эффект комбинации является загадкой, так как оба этих препарата вызывают выраженную ПН. Однако возможно, что известный противовоспалительный эффект талидомида, включающий ингибирование фактора некроза опухоли и ангиогенеза, может защищать против ПН, индуцированной бортезомибом. P.G. Richardson и соавт. [13] сообщили, что не наблюдали III или IV степень ПН в фазе первого исследования по использованию бортезомиба и леналидомида. Это могло быть связано с более низкими дозами первого, которые использовались в исследовании или, поскольку леналидомид сходен с талидомидом, с возможным протективным эффектом препарата. Авторы также отмечали неожиданное симптоматическое улучшение ПН у нескольких пациентов, которые получали леналидомид, что может быть связано с противовоспалительными свойствами лекарства. Таким образом, бортезомиб, несмотря на взаимную нейротоксичность, может использоваться в комбинации с талидомидом (леналидомидом) без риска ее увеличения.

У пациентов пожилого возраста чаще встречается нейропатия [14]. В 1-й линии терапии возраст старше 75 лет был риском возникновения ПН, 14% у более молодых и 25% у более старых [14]. Однако исследование было малочисленным. Важно, что при пролонгированном применении бортезомиб не вы-

зывает учащения случаев нейропатии, требующей лечения.

В исследовании С.С. Бессмельцева и соавт. [15] выявлены корреляционная зависимость между частотой нейропатии и кумулятивной дозой бортезомиба, а также связь с предшествующим применением винкристинсодержащих режимов терапии.

БИН является дозозависимым феноменом, и уменьшение дозы может предупреждать (предотвращать) ухудшение симптомов и позволять продолжать терапию в более низких дозах дольше; это эффективная стратегия для контроля за заболеванием, как показало исследование CREST, являющаяся подходящим выбором для ответивших пациентов, которые после индукции могут перейти на получение еженедельной инфузии в режиме поддержания. Редукция дозы и пролонгирование длительности между инфузиями служат опорой для лечения ПН. Состояние пациентов с тяжелыми симптомами может улучшаться от фармакологического вмешательства для контроля боли, включающего использование анальгетиков, трициклических антидепрессантов и антиконвульсантов, таких как габапентин, амитриптилин, дулоксетин. Местное применение крема капсаицин также может быть успешным у отдельных пациентов. Добавление витаминов, таких как В₆ или L-карнитин, основывается на ограниченных данных, хотя опыт авторов не продемонстрировал успеха от таких комбинаций. Фактически, только в нескольких исследованиях было документировано, что большие дозы пиридоксина (витамин В₆) вызывают повреждение в сенсорных нейронах, особенно в контексте ХПН и в ассоциации с белководефицитной диетой [16, 17]. Использование высоких доз витамина С для предотвращения ПН не рекомендуется, так как витамин С влияет на метаболизм бортезомиба и ингибирует направленный вниз (по потоку) эффект, включая предусмотренную опухолевую цитотоксичность и непредусмотренные побочные действия на нормальные ткани [16, 17]. Одна группа исследователей описала значительное улучшение симптомов ПН после инфузии иммуноглобулина, предполагая наличие аутоиммунного

Таблица 6. *Препараты, используемые для симптоматического лечения нейропатических болей при диабетической нейропатии [7]*

Класс препарата	Название	Суточная доза, мг
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин	25—150
	Имипрамин	25—150
Ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина	Дулоксетин	30—60
	Циталопрам	40
Противосудорожные препараты	Габапентин	900—1800
Антиаритмики	Мексилентин	До 450
Опиоиды	Трамадол	50—400

Таблица 7. Рекомендации по модификации дозы при появлении полинейропатии

Степень тяжести ПН	Изменение дозы и частоты введения
I (парестезия, слабость и/или угасание рефлексов) без боли или утраты функции	Доза и режим введения не требуют коррекции
I с болью или II (нарушение функции, но не ПА)	Снизить дозу до 1 мг/м ²
II с болью или III (нарушение ПА)	Приостановить применение велкейда до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу до 0,7 мг/м ² и уменьшив частоту введения до 1 раза в неделю
IV (сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности, или двигательная, угрожающая жизни или вызывающая паралич)	Прекратить применение велкейда

компонента для ПН, хотя это пока предварительные результаты [18]. В лечении БИН используются разные классы препаратов, которые представлены в табл. 6. Однако первоочередным считается изменение дозы препарата или режима введения при появлении признаков нейропатии (табл. 7).

Рекомендации по ведению больных с БИН

В настоящее время рассматривается вопрос о снижении дозы бортезомиба уже при появлении I степени ПН. В нашем исследовании редукция дозы осуществлялась только при II степени ПН, что не привело к прогрессированию заболевания.

Заключение

Введение в терапию миеломной болезни велкейдсодержащих режимов обусловило улучшение

результатов лечения пациентов. Вместе с тем использование велкейда привело к необходимости контроля такого осложнения, как нейропатия. В целях контроля этого негативного проявления мы считаем целесообразным ведение больного одним врачом с еженедельной оценкой возможных клинических проявлений нейропатии, а при необходимости — проведение своевременной коррекции дозы бортезомиба вплоть до временной приостановки лечения или отказа от терапии. Однако, учитывая непредсказуемость развития и обратимость

нейропатии, в некоторых случаях возможно повторное назначение препарата даже в исходной дозировке, так как, по нашим данным, возобновление лечения не всегда приводит к рецидивированию нейропатии.

Применение липоевой кислоты и витаминов группы В и С не предупреждает развития нейропатии и может использоваться лишь на начальных стадиях ее возникновения. Анальгетики, антидепрессанты и антиконвульсанты оказывают влияние на болевой компонент нейропатии. Последующие исследования в этой области приведут к уточнению патогенеза нейропатии и, возможно, позволят оптимизировать подходы к профилактике и лечению БИН.

Л и т е р а т у р а

- Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(26):2609—17.
- Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127(2):165—72.
- Durie B.G.M., Kyle R., Belch A. et al. Myeloma management guidelines. *Hematol J* 2003;4:379—98.
- Cancer therapy evaluation program. Common terminology criteria for adverse events, version 3. <http://ctep.cancer.gov>
- Boccardo M., Marmont F., Tribalto M. et al. Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients. *J Clin Oncol* 1991;9:444—8.
- Borrello I., Ferguson A., Huff C.A. et al. Bortezomib and thalidomide treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. Efficacy and neurotoxicity. *ASH Annual Meeting Abstracts. Blood* 2006;108:abstr 3528.
- Chaudhry V., Cornblath D.R., Corse A. et al. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002;59(12):1872—5.
- Rooper A.H., Gorson K.C. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998;338 (22):1601—9.
- Badros A., Goloubeva O., Dalal J.S. et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer* 2007;110(5):1042—9.
- Cavaletti G., Nobile-Orazio E. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: still far from a painless gain. *Haematologica* 2007;92(10):1308—10.
- Gupta S., Pagliuca A., Devereux S. et al. Life-threatening motor neurotoxicity in association with bortezomib. *Haematologica* 2006;91(7):1001.
- Гринберг Д.А., Аминофф М.Д., Саймо Р.П. Клиническая неврология. М.: Медэкспресс-информ, 2004. с. 282—314.
- Jagannath S., Richardson P.G., Briemberg H. et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3113—20.
- Caravita T., Petrucci M.T., Spagnoli A. et al. Neuropathy in multiple myeloma patients treated with bortezomib: a multicenter experience. *ASH Annual Meeting Abstracts. Blood* 2007;110:abstr 4823.
- Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получавших бортезомиб (велкейд). *Онкогематология* 2008;3:52—62.
- Levine S., Saltzman A. Pyridoxine (vitamin B6) toxicity: enhancement by uremia in rats. *Food Chem Toxicol* 2002;40(10):1449—51.
- Teoh G., Tan D., Hwang W. et al. Use of immunoglobulin infusions in the management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts. Blood* 2006;108:abstr 5097.
- Catley L., Anderson K.C. Velcade and vitamin C: too much of a good thing? *Clin Cancer Res* 2006;12(1):3—4.

СИНДРОМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ю.В. Скворцова^{1,2}, Д.Н. Балашов^{1,2}, Ю.Ю. Дьяконова^{1,3}, З.М. Дышлевая^{1,2},
Е.Е. Курникова^{1,2}, Н.В. Мякова^{1,3}, В.П. Нажимов⁴, Е.В. Скоробогатова^{1,2},
Л.Н. Шелихова^{1,2}, И.П. Шипицина^{1,2}, П.Е. Трахтман^{1,2}, А.А. Масчан^{1,2}

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

²отделение трансплантации костного мозга; ³отделение гематологии №3;

⁴патолого-анатомическое отделение ФГУ Российская детская клиническая больница, Москва

Ранние осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток сосудистого характера, возникающие в первые 30–60 дней после ее проведения и связанные с повреждением эндотелия, являются одними из самых тяжелых и приводят к высокой трансплантат-ассоциированной токсичности и смертности. Авторы приводят описание клинического случая, на примере которого представлено развитие нескольких синдромов эндотелиального повреждения с формированием их клинического перекреста. Обсуждаются факторы риска и подходы к лечению данных осложнений.

Ключевые слова: синдромы эндотелиального повреждения, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ENDOTHELIAL INJURY SYNDROMES AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: ANALYZING CLINICAL CASE

Y.V. Skvortsova^{1,2}, D.N. Balashov^{1,2}, Y.Y. Djakonova^{1,3}, Z.M. Dishlevaya^{1,2}, E.E. Kurnikova^{1,2}, N.V. Myakova^{1,3},
V.P. Nazhimov⁴, E.V. Skorobogatova^{1,2}, L.N. Shelikhova^{1,2}, I.P. Shipitsina^{1,2}, P.E. Trakhtman^{1,2}, A.A. Maschan^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology; ²Russian Children's Clinical Hospital, Bone Marrow Transplantation Department; ³Russian Children's Clinical Hospital, Hematological Department 3; ⁴Russian Children's Clinical Hospital, Pathological Department, Moscow

Early complications of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) of vascular origin within the first 30–60 days after HSCT, which are resulting from endothelial injury, are an important cause of transplant-associated morbidity and mortality. Authors describe a case report serving as an example of several endothelial syndromes development with overlapping clinical features. Risk factors and therapy approaches of these complications are discussed.

Key words: endothelial injury syndromes, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

ВВЕДЕНИЕ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Несмотря на то что синдромы, связанные с повреждением эндотелиальной стенки сосудов, составляющих микроциркуляторное русло, являются одними из самых тяжелых ранних осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и хорошо известны клиницистам, их патофизиологическое единство осознано сравнительно недавно. Группу синдромов эндотелиального повреждения составляют веноокклюзивная болезнь печени (ВОБП), синдром повышенной капиллярной проницаемости, синдром приживления, диффузные альвеолярные кровоизлияния, тромботическая микроангиопатия, идиопатическая пневмония и синдром полиорганной недостаточности [1, 2]. Группировка синдромов со столь различным оформлением в одну клиническую общность связана с единым патогенезом поражений, но с различной вовлеченностью сосудов той или иной анатомической области. Патогенез синдромов эндотелиального поражения, которые

могут развиваться после как аллогенной, так и аутологичной ТГСК, не вполне ясен, однако очевидно, что существенную роль в их развитии играют как прямая токсичность для клеток эндотелия высоких доз химиопрепаратов и провоспалительных цитокинов, так и повреждения, опосредуемые лимфоцитами, содержащимися в трансплантате. Попадая в организм реципиента, Т-лимфоциты трансплантата контактируют в первую очередь с клетками эндотелия сосудов реципиента. Обладая способностью выделять цитотоксические цитокины, лимфоциты повреждают эндотелий сосудов, вызывая воспалительный ответ с развитием прокоагулянтных изменений сосудистой стенки. В итоге происходят субэндотелиальный отек, экстравазация эритроцитов, отложения фибрина, экспрессия факторов VIII/vWF (плазматический фактор фон Виллебранда) в стенке венул, что приводит к микротромбированию и некрозу окружающих клеток [3] (рис. 1). Кроме того, клетки эндотелия могут представлять антиген активированным



Рис. 1. Схема повреждения эндотелия сосудов [2]

Т-лимфоцитам [3, 4]. Существует множество маркеров эндотелиального повреждения [5]. К ним относятся: vWF, молекулы тканевой адгезии, экспрессируемые клетками эндотелия (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin), способствующие лейкоцитарной адгезии и трансмиграции форменных элементов крови, цитокины (интерлейкин-1 — ИЛ-1, фактор некроза опухоли- α — ФНО α , интерферон- γ — ИФН- γ) [6], ангиогенные факторы роста, циркулирующие эндотелиальные клетки [5], тромбомодулин. В процессе эндотелиального повреждения большую роль играет экспрессия рецептора CD40 на лимфоцитах [3]. Происходит высвобождение растворимого лиганда CD40 из стимулированных лимфоцитов с последующей активацией тромбоцитов в сосудистом русле и усилением воспалительного ответа.

Несмотря на то что в настоящее время многие исследователи склонны расценивать синдромы эндотелиального повреждения в качестве своеобразного эквивалента реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) [7], развитие их классических форм после аутологичной трансплантации свидетельствует против такого однозначного толкования. Ниже приведена краткая характеристика основных сосудистых осложнений после ТГСК [1].

Веноокклюзивная болезнь печени

ВОБП является весьма своеобразным проявлением печеночной токсичности препаратов, входящих в миелоаблативные режимы кондиционирования, проявляемой в отношении эндотелия печеночных венозных синусов [8]. В результате возникают экстравазация жидкой части плазмы и субинтимальный отек, приводящие к обструкции синусов и резкому падению кровотока в портальной системе. Микротромбирование и фиброз — поздние проявления ВОБП. Именно преимущественное поражение синусов с блокадой кровотока в пор-

тальной системе послужило основанием для переименования ВОБП в синдром синусовой обструкции (ССО) [9, 10]. Классическими признаками ВОБП являются желтуха, болезненная гепатомегалия и прибавка в весе, вызванная задержкой жидкости. Возникает ВОБП чаще в первые 35—40 дней после ТГСК. Различают классическую ВОБП, появляющуюся в первые 14 дней после ТГСК, позднюю ВОБП и ВОБП с полиорганной недостаточностью.

Согласно диагностическим критериям Центра Фреда Хатчинсона, ВОБП диагностируется при наличии 2 из следующих признаков и более (в первые 20 дней после ТГСК): билирубин >20 мкмоль/л, гепатомегалия и/или боль в правом подреберье, увеличение массы тела ($>2\%$ от базального уровня). Балтиморские критерии включают (в первый 21 день после ТГСК): билирубин >2 мг% в сочетании с не менее чем двумя признаками таких симптомов, как болезненная гепатомегалия, асцит, увеличение массы тела $>5\%$. Недостатком обеих систем является исключение ВОБП, встречающейся в более поздние сроки, которая кроме сроков дебюта имеет все признаки классической ВОБП. Встречаемость ВОБП варьирует в широких пределах — от 3 до 54%.

Выделяют следующие факторы риска развития ВОБП: повышение уровней аланин- (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) перед началом миелоаблативного режима кондиционирования до ТГСК, повторные трансплантации, предшествующее облучение печени, применение гемтузама, озогомицина, реактивация цитомегаловируса (ЦМВ), лихорадка во время проведения кондиционирования, применение гепатотоксичных препаратов (прогестагены, кетоконазол, циклоспорин, метотрексат, амфотерицин В, ванкомицин, ацикловир, внутривенный иммуноглобулин — ВВИГ), дефицит глутатион-S-метилтрансферазы (GSTM1 null-генотип).

Лечение ВОБП главным образом симптоматическое и направлено на ограничение введения хлорида натрия, рестрикцию жидкости, стимуляцию диуреза, поддержание внутрисосудистого объема и почечной перфузии за счет альбумина, плазмоэкспандеров и трансфузий компонентов крови [8]. Очевидно, что перечисленные выше подходы нередко вступают в противоречие между собой. Надежной специфической терапии ВОБП не существует — наиболее обнадеживающие результаты достигаются при применении дефибротида и, в меньшей степени, рекомбинантного активатора ткане-

вого плазминогена [9, 11—15]. При развитии выраженной портальной гипертензии может применяться трансвенозное внутривенное портосистемное шунтирование.

Синдром повышенной капиллярной проницаемости (Capillary leak syndrome)

При данном осложнении эндотелиальное повреждение проявляется главным образом выходом интраваскулярной жидкости в интерстициальное пространство с развитием гиповолемии, тканевых отеков и органных повреждений. Развивается в первые 15 дней после ТГСК и характеризуется тахикардией, артериальной гипотензией, почечной недостаточностью, гипоальбуминемией, увеличением массы тела, генерализованными отеками и выпотами в полости (асцит, плеврит, перикардит). Характерен плохой ответ на стимуляцию петлевыми диуретиками и непредсказуемая, чаще неудовлетворительная эффективность глюкокортикоидов. Имеет очень высокую летальность при прогрессировании.

К факторам риска относят использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), богатый химиотерапевтический анамнез перед ТГСК, неродственную ТГСК, наличие НЛАНесовместимости [16].

Синдром прижизнения (сверхострая РТПХ?)

В патогенезе доминирует массивное высвобождение провоспалительных цитокинов тканями, поврежденными в результате интенсивного кондиционирования и восстановления нейтрофилов и лимфоцитов [17]. Развивается в течение 72 ч с момента начала роста нейтрофилов, главными клиническими критериями являются высокая лихорадка неясной этиологии, резистентная к антибактериальной терапии, кожная сыпь, инфильтраты в легких или гипоксемия [18]. Могут также отмечаться диарея, увеличение массы тела, нарушение функции печени, почек, центральной нервной системы (ЦНС) [19]. Характерно полное разрешение за 1—5 дней в более чем 80% случаев при раннем применении стероидов [20]. Очевидно, что отличить этот синдром от острой РТПХ можно только ретроспективно.

Диффузные

альвеолярные кровоизлияния

Данное осложнение встречается как после аутологичной, так и после аллогенной ТГСК с частотой 3—10% [21]. Диффузные альвеолярные кровоизлия-

ния (ДАК) обычно развиваются в первые 30 дней после ТГСК и часто совпадают с восстановлением гемопоэза. Клиническая картина ДАК характеризуется быстрым развитием диспноэ, тахипноэ, непродуктивным кашлем, гипоксемией. На рентгенограмме визуализируются очаговые или диффузные интерстициальные или альвеолярные инфильтраты в средних и нижних отделах легких (рис. 2). Типичным является падение гемоглобина, иногда с небольшим повышением уровня непрямого билирубина. В некоторых случаях наблюдается кровохарканье, а при выполнении бронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа определяется геморрагическое отделяемое из дистальных отделов бронхиального дерева. К факторам риска развития ДАК относят старший возраст, предшествующее облучение легких, миелоаблативное кондиционирование с использованием высоких доз алкилирующих агентов, сопутствующую острую РТПХ [22]. Парадоксально, но тромбоцитопения фактором риска ДАК не является.

В лечении применяют высокие дозы кортикостероидов (до 30—50 мг/кг/сут), рекомбинантный VIIa-фактор [23], антагонисты ФНО, однако прямая и атрибутивная летальность остается высокой — 75% к 60-му дню [24].

Тромботическая микроангиопатия

Тромботическая микроангиопатия включает в себя гемолитико-уремический синдром (ГУС) и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру



Рис. 2. Рентгенологическая картина ДАК (приведено из архива журнала *New England Journal of Medicine*)

(ТТП). В патогенезе преобладают генерализованная эндотелиальная дисфункция, внутрисосудистая активация тромбоцитов и формирование тромбоцитарных тромбов в микроциркуляции [25, 26]. Несмотря на то что частота развития синдрома после аллогенной ТГСК может достигать 7–15%, большинство случаев проявляется только лабораторными феноменами. Истинные, клинически распознаваемые ГУС и ТТП встречаются существенно реже. Характерные клинические проявления: гемолитическая анемия микроангиопатического характера, тромбоцитопения, повышение потребности в трансфузиях, лихорадка неинфекционного генеза, почечная дисфункция, неврологические симптомы (кортикальная слепота, судороги) [2].

Факторами риска развития тромботической микроангиопатии являются тотальное облучение тела, применение ингибиторов кальциневрина, аллогенная неродственная ТГСК, антигенные расхождения HLA-донора и реципиента, РТПХ, ЦМВ/грибковая инфекция [27].

В лечении принципиально важно прекратить прием ингибиторов кальциневрина (циклоsporин, такролимус) как провоцирующих данное осложнение факторов. Прогноз тромботической микроангиопатии хороший, только если она индуцирована ингибиторами кальциневрина. Во всех остальных ситуациях — прогноз плохой, несмотря на любую терапию, в том числе с применением плазмообмена, столь эффективного в лечении ТТП, вызванной антителами к ADAMTS-13 [28].

Синдром идиопатической пневмонии

Идиопатическая пневмония (ИП) определяется как интерстициальная пневмония без обна-

ружения патогена. Обсуждается роль токсического поражения легочного эпителия и эндотелия ионизирующим облучением и высокими дозами алкилирующих агентов и иммунного повреждения, опосредованного воспалительными цитокинами [29]. Встречается в 10–20% случаев после аллогенной ТГСК [30]. Типичен дебют ИП около +21 дня в виде лихорадки, непродуктивного кашля, тахипноэ, гипоксемии; при рентгенологическом исследовании обнаруживаются диффузные альвеолярные или интерстициальные инфильтраты в легких. Специфического лечения не существует, обсуждается эффективность кортикостероидов и антител к ФНО α [31]. Летальность достигает 50–70%.

Полиорганная недостаточность

Является финальной стадией прогрессирования всех описанных выше синдромов. Характеризуется двумя критериями и более из нижеследующих: нарушение функции ЦНС, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность. Данный синдром нередко является необратимым.

Несмотря на многообразие клинических проявлений синдромов эндотелиального повреждения, патогенетические основы их развития едины. Более того, зачастую в реальной практике клинические черты данных синдромов развиваются либо одновременно, либо с перекрестом без возможности их четкого разграничения (рис. 3).

Нами приводится описание клинического случая фульминантного сочетанного развития нескольких проявлений эндотелиального повреждения после неродственной ТГСК, встречающегося крайне редко и носящего необратимый характер.



Рис. 3. Клинический перекрест синдромов эндотелиального повреждения

Мальчик Н.А., 4 года, поступил в отделение трансплантации костного мозга РДКБ с диагнозом: острый бифенотипический лейкоз, 1-я клиничко-гематологическая ремиссия.

В связи с неудовлетворительным инициальным ответом на химиотерапию было принято решение о проведении аллогенной ТГСК в 1-й клиничко-гематологической ремиссии. HLA-совместимого родственного донора у ребенка не было, и в качестве донора был выбран совместимый на 9/10 неродственный донор (1 расхождение по С-локусу) — женщина 20 лет, не имевшая беременностей.

Предтрансплантационное обследование не выявило никаких органических дисфункций. Миелоаблативное кондиционирова-

ние состояло из бусульфана в дозе 16 мг/кг, флударабина — 150 мг/м², мелфалана — 140 мг/м² и тимоглобулина — 10 мг/кг. С учетом серонегативности донора и серопозитивности реципиента, ребенку проводилась профилактика ЦМВ-инфекции ганцикловиром (Цимевен, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) в дозе 10 мг/кг/сут с -8-го по -1-й день. Для профилактики ВОБП применяли гепарин в дозе 100 ЕД/кг внутривенно (в/в) постоянной инфузией со дня -9 и дефибротид перорально в дозе 20 мг/кг/сут со дня -8. Антимикробная профилактика включала позаконазол, зовиракс, ципрофлоксацин и амоксициллин. Профилактика РТПХ осуществлялась такролимусом (Програф, «Астеллас», Япония) в дозе 0,015 мг/кг/сут в/в с -1-го дня с последующим увеличением дозы в связи с низкой концентрацией препарата в крови и микофенолата мофетилом (Селлсепт, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) в дозе 30 мг/кг/сут со дня +1.

В день 0 ребенку был перелит трансплантат костного мозга: доза нуклеарных клеток составила $8,6 \times 10^8$ /кг, CD34⁺-клеток — 8×10^6 /кг. Миелоинфузию пациент перенес удовлетворительно, однако по ее окончании отмечался фебрилитет, продолжавшийся непрерывно 36 ч с рефрактерностью к антипиретикам и эмпирической антибактериальной терапии цефепимом, затем меропенемом и линезолидом. В раннем посттрансплантационном периоде у ребенка развились мукозит I—II степени (стоматит, энтероколит) с +2-го по +14-й день, фебрильная нейтропения — с 0-го дня по +2-е сутки, токсидермия — с +5-го дня, геморрагический цистит — с +10-го дня.

На день +3 у ребенка появились явления дыхательной недостаточности: снижение SaO₂ до 91%, одышка, тахипноэ до 36 в 1 мин. При рентгенологическом исследовании выявлено усиление сосудистого легочного рисунка, что было расценено как синдром перегрузки жидкостью. Проводились рестрикция жидкости и плановая диуретическая терапия с положительным эффектом и нормализацией дыхательной функции и рентгенологической картины к +7-му дню.

На день +11: на фоне появления стойкой рефрактерной лихорадки у ребенка отмечались повторное развитие и прогрессия дыхательной недостаточности (SaO₂ 89—90%, гипоксемия без выраженного тахипноэ, изменения рН), появление мелкопапулезной сыпи на туловище, конечностях. С учетом прогрессии гипоксемии, задержки жидкости, появления диффузной сыпи на фоне постепенного увеличения числа лейкоцитов ($0,6—0,7 \times 10^9$ /л) данный симптомокомплекс расценен как синдром прижизнения с развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС). Эмпирическое назначение кортикостероидов (метилпреднизолон, дексаметазон) в дозе 1 мг/кг по преднизолону эффекта не

оказало. С +13-х суток начата пульс-терапия метилпреднизолоном в/в в дозе 5 мг/кг/сут, проводилась плановая диуретическая терапия, оксигенотерапия через маску. Положительной динамики не получено: сохранялась лихорадка, усилился кожный синдром — диффузная пятнисто-папулезная сыпь на туловище, конечностях (соответствующая III степени кожной РТПХ), появились спастические боли в животе. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости: выпота в полости не обнаружено, растянуты петли тонкого кишечника в левой половине брюшной полости, увеличены печень и почки.

День +14: отрицательная динамика — сохраняется рефрактерная к антипиретикам, стероидам и антибиотикам высокая лихорадка, кожные покровы с диффузной эритемой, сливной пятнисто-папулезной сыпью, гиперестезией, снижение SaO₂ до 91% с коррекцией до 100% на оксигенотерапии. При этом гемокультуры оставались негативны, гемодинамика стабильна, диурез адекватный. В биохимическом анализе крови впервые выявлены изменения — нарастание общего билирубина до 24 (прямого — 13) мкмоль/л, АлАТ — до 1060 ЕД/л, АсАТ — до 829 ЕД/л, незначительное увеличение лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В гемограмме лейкоциты $0,8 \times 10^9$ /л. С учетом данной симптоматики с присоединением биохимических признаков острого цитолиза нельзя было исключить развитие синдрома повышенной капиллярной проницаемости. Проводилась дифференциальная диагностика со сверххранной острой РТПХ, начальными проявлениями ВОБП. Была усилена иммуносупрессивная терапия: пульс-терапия стероидами в дозе 30 мг/кг/сут, введен инфликсимаб (Ремикейд, «Шеринг Плау») в дозе 10 мг/кг. В тот же день с утра у мальчика отмечалось появление оральных автоматизмов. При осмотре окулистом патологии на глазном дне не выявлено, невропатологом предположено развитие невротических реакций на стероиды. Назначены седативные препараты. Вечером на фоне общей слабости, истощаемости, сонливости отмечены эпизоды возбуждения с элементами горизонтального нистагма и клонусов мускулатуры лица, шеи, верхнего плечевого пояса, купированные введением диазепема. Предполагалось токсическое поражение ЦНС и был отменен такролимус.

День +15: состояние ухудшилось за счет неврологического дефицита, нарастания синдрома цитолиза. Сыпь на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном регрессировала, эритема исчезла. Нарастала гепатоспленомегалия: печень +6—7 см, селезенка +1,5—2 см из-под края реберной дуги. В гемограмме: лейкоциты $1,32 \times 10^9$ /л, Hb — 96 г/л, тромбоциты 78×10^9 /л. В биохимическом анализе крови: общий билирубин — 29 (прямо — 18) мкмоль/л, АлАТ — 1770 ЕД/л, АсАТ — 1463 ЕД/л, ЛДГ — 1325

ЕД/л, глутамилтранспептидаза (ГТП) — 561 ЕД/л, мочевины — 7,5 ммоль/л. По данным рентгенографии органов грудной клетки обнаружены выраженные снижение пневматизации нижних отделов, выпот в правую плевральную полость. При УЗИ выявлен выпот в брюшную полость, плевральные полости, перикард. Учитывая признаки эндотелиального повреждения (лихорадка, сыпь, олигурия, отечный синдром, проявления цитолиза) и нарастание гепатомегалии, что могло свидетельствовать о развитии ВОБП, доза дефибриотида увеличена до 40 мг/кг/сут в/в. В тот же день отмечались неоднократные эквиваленты судорог (преимущественно мимической мускулатуры) с апноэ до 40 с, появлением пены изо рта, которые были купированы введением диазепама. По данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ) диффузная, локальная, генерализованная эпилептиформная активность не зафиксирована. После очередного эпизода судорог с последующим угнетением дыхания ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. В отделении реанимации наблюдались генерализованные клонико-тонические судороги с очаговой симптоматикой, брадикардия до 6–8 в 1 мин, снижение SaO_2 до 70%. Пациент переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Параллельно с усугублением неврологической симптоматики появилась лихорадка до 40°C, гемокультуры оставались негативны. В общих анализах крови зафиксировано нарастание лейкоцитов до $3,3 \times 10^9/\text{л}$. Ребенок получал плановые трансфузии тромбоконцентрата для поддержания уровня тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

День +16: тяжесть состояния ребенка была обусловлена развитием прогрессирующей неврологической симптоматики на фоне течения массивного

эндотелиального повреждения с поражением легких по типу РДС, кожи по типу острой РТПХ III степени, печени с развитием острого цитолиза, сосудов головного мозга. Проводилась дифференциальная диагностика между острым нарушением мозгового кровообращения, инфекционным и токсическим поражением ЦНС. На глазном дне патологии не выявлено. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга показала вторичное расширение желудочковой системы, расширение наружного арахноидального пространства, повышение МР-сигнала на T2 и режиме FLAIR от структуры таламуса билатерально. В ликворограмме — клеточно-белковая диссоциация: цитоз — $8/\text{мм}^3$ (лимфоциты — 21, макрофаги — 37, немногочисленные макрофаги с явлением фагоцитоза), повышение белка до 1,63 г/л, глюкоза в норме, посеvy ликвора роста не дали, антиген криптококка отсутствовал. При исследовании ликвора методом ПЦР нуклеиновых кислот вирусов герпеса I, II и VI типов, ЦМВ, аденовируса, токсоплазмы не выявлено. В биохимических анализах продолжали нарастать показатели цитолиза (трансаминазы — до 3000 ЕД/л, ЛДГ — 3000 ЕД/л), холестаза (билирубин — до 124 мкмоль/л за счет прямого, ГТП — 876 ЕД/л). В дальнейшем имело место прогрессирование гидроторакса с нарастанием количества выпота в плевральных полостях и снижением сатурации, потребовавшее производства плевральных пункций с установлением дренажей. Выпот носил серозный, а в последующем — геморрагический характер. Микробиологическое и вирусологическое исследования плеврального выпота наличия патогенов не выявили.

День +19: отмечена резкая отрицательная динамика со стороны легких — снижение SaO_2 до 87% на вспомогательной ИВЛ, FiO_2 — 50%, аускультативно выслушивались множественные сухие и влажные хрипы по всем легочным полям, в нижних отделах дыхание ослаблено. Нарастали гепатомегалия, отечный синдром, гипотония кишечника. В гемограмме лейкоциты повысились до $11,5 \times 10^9/\text{л}$, прогрессировала тромбоцитопения (несмотря на дробные плановые трансфузии); в биохимических анализах продолжали нарастать показатели цитолиза, холестаза (общий билирубин — 305 мкмоль/л за счет прямого), мочевины и креатинина, панкреатическая амилаза. По данным рентгенографии органов грудной клетки обнаружена картина интерстициального отека, двустороннего гидроторакса, двусторонней полисегмент-

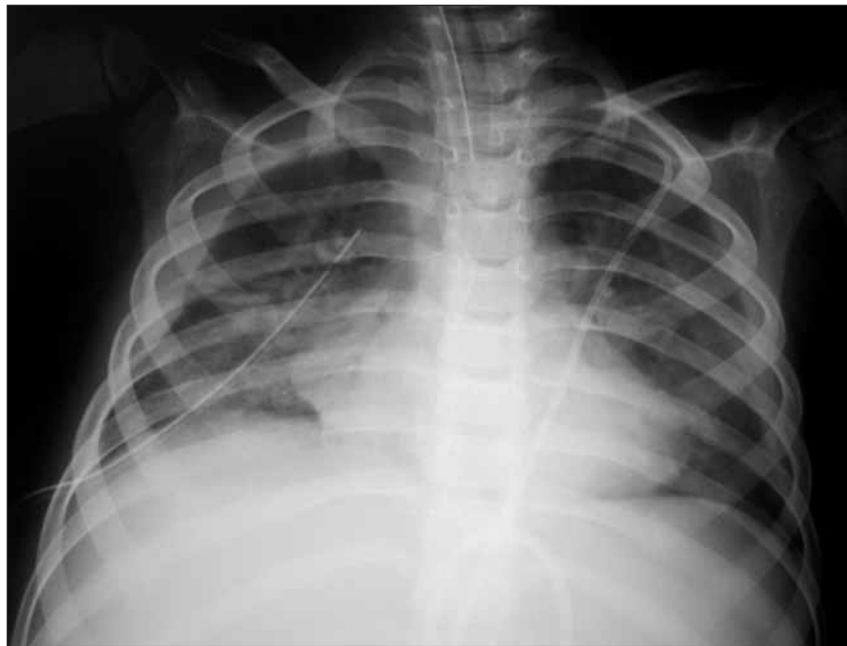


Рис. 4. Рентгенография органов грудной клетки пациента. День +19

тарной пневмонии (рис. 4). За 6 ч данных суток отмечалось падение Hb с 99 до 69 г/л. Учитывая прогрессирующую дыхательную недостаточность, резкое снижение гемоглобина и рентгенологическую картину в легких, не исключено было развитие ДАК. В связи с невозможностью исключить инфекционное поражение легких смешанного генеза (бактериальное, грибковое, ЦМВ, пневмоцистное) модифицирована антибактериальная терапия, назначены биосептол в лечебной дозе (с редукцией с учетом почечной и печеночной токсичности), ганцикловир — 5 мг/кг/сут (редукция дозы с учетом нефротоксичности). По данным коагулограммы зафиксировано уменьшение фибриногена, снижение протромбинового индекса до 60%. Таким образом, на +19-е сутки у ребенка констатируется течение прогрессирующей печеночной недостаточности с проявлениями синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), почечной недостаточности с развитием олигоанурии.

Тяжесть состояния ребенка с острым бифенотипическим лейкозом на +19-е сутки после аллогенной неродственной трансплантации костного мозга (ТКМ) была обусловлена: 1) развитием синдрома массивного эндотелиального повреждения на фоне приживления трансплантата с поражением легких по типу РДС, кожи по типу острой РТПХ III степени, печени с развитием острого цитолиза, РТПХ IV степени, сосудов головного мозга (генерализованный васкулит); ВОБП — ССО; 2) геморрагическим синдромом с кровоизлияниями в легкие, развитием ДВС; 3) прогрессирующей неврологической симптоматикой смешанного генеза — токсическое + ангиопатическое поражение, нельзя исключить инфекционный генез поражения головного мозга (несмотря на отсутствие лабораторного подтверждения) у ребенка с постлучевой энцефалопатией и эндотелиальным повреждением на фоне приживления трансплантата; 4) течением инфекционных осложнений на фоне вторичного иммунодефицита на ранних сроках после ТКМ (лихорадка, двусторонняя полисегментарная пневмония, энцефалит?); 5) генерализованным отеком синдромом (с нарастанием полисерозита); 6) развитием полиорганной недостаточности (печеночной, дыхательной, почечной); 8) метаболическими нарушениями (ацидоз, гипогликемия, гипокалиемия).

В связи с нарастающей полиорганной недостаточностью у ребенка с массивным эндотелиальным повреждением, появлением олигоанурии и увеличением объема полисерозита начато проведение процедуры гемодиализа с помощью аппарата «Призма». Через 12 ч от начала гемодиализа появилось сходящееся косоглазие. Нарастал полисерозит. По данным доплерографии портальной системы и нижней полой вены, отток от печени не нарушен. Определялось резкое снижение кровотока по основному стволу ворот-

ной вены до 2—5 см/с — тромбообразование. Продолжали нарастать показатели цитолиза, панкреатита, почечной и печеночной недостаточности, коагулопатия.

День +21: состояние ребенка крайней степени тяжести: кома III—IV степени, гипотермия, усиление геморрагического синдрома (кровотечение из плевральных полостей, верхних отделов кишечника — по желудочному зонду, геморрагическое отделяемое при санации назотрахеальной трубки), арефлексия, зрачки расширены. Снижение SpO_2 до 93—95% на жестких режимах ИВЛ, тяжелый ацидоз, гипогликемия. На глазном дне выявлена острая ишемия диска зрительного нерва, тромбозы. Показатели цитолиза достигли максимума: трансаминазы — до 7000 ЕД/л, ЛДГ — 13 810 ЕД/л, холестаза — общий билирубин — 351 (прямой — 230) мкмоль/л, отмечалась прогрессия почечной недостаточности. К данному моменту были получены результаты исследования биологических жидкостей: в ликворе патогенов не выявлено, галактоманнан отрицательный; в аспирате из назотрахеальной трубки обнаружены ДНК ЦМВ и коронавируса. При исследовании крови на вирусы методом ПЦР постфактум выявлено наличие ДНК ЦМВ — 104 тыс. копий/мл, Эпштейна—Барр вируса (ЭБВ) — 570 копий/мл, при том что выполненное за неделю до этого исследование крови показывало сомнительный результат в отношении ЦМВ и отсутствие ЭБВ. В дальнейшем имело место прогрессивное угнетение сердечно-легочной деятельности вплоть до остановки сердца, констатируется биологическая смерть.

При исследовании аутопсийного материала в ткани легкого и печени обнаружена ДНК ЦМВ. Макроскопическая картина поражения внутренних органов представлена на фотографиях (рис. 5).

Патологоанатомический диагноз. Медикаментозная аплазия костного мозга, атрофия лимфоузлов всех групп, тимуса, селезенки, лимфоидного аппарата кишечника. Ангиопатия с преимущественным поражением эндотелия сосудов (с поражением сосудов головного мозга, легких, печени). ВОБП: увеличение массы печени (950 г при норме 450 г), распространенные центроlobулярные некрозы с захватом 1-й, 2-й и частично 3-й зоны печеночных долек, белковая и жировая дистрофия гепатоцитов на периферии долек, внутриклеточные холестазы, гемоцидероз паренхимы, выраженная желтуха кожи, слизистых оболочек и внутренних органов (общий билирубин — до 351 мкмоль/л). Атрофия коры головного мозга, очаги лейкомаляции в области затылочных долей (больше слева). Отек и набухание головного мозга с расширением боковых желудочков. Резко выраженный отек оболочек и вещества головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Анасарка, асцит, гидроторакс, гидроперикард, отеки внутренних органов.

Жидкое состояние крови в полостях сердца и магистральных сосудов. Выраженная дистрофия паренхиматозных органов. Миогенная дилатация полостей сердца. Единичные альвеолоциты с ЦМВ-метаморфозом в легких.

Заключение. При патологоанатомическом исследовании трупа обнаружены тяжелые осложнения, прежде всего со стороны эндотелия сосудов внутренних органов, печени, приведшие к полиорганной недостаточности и смерти ребенка. Изменения во внутренних органах соответствуют таковым при острой РТПХ. Изменения в костном мозге свидетельствуют в пользу приживления трансплантата, что подтверждается и прижизненными исследованиями. В данном случае имеется совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов по основному заболеванию.

ОБСУЖДЕНИЕ

На примере описанного клинического случая можно наблюдать развитие множественных проявлений синдрома массивного эндотелиального повреждения на фоне приживления трансплантата, протекавших фульминантно с неминуемым летальным исходом (рис. 6).

У нашего пациента следует отметить наличие некоторых факторов риска, позволявших предположить более высокую вероятность развития эндотелиального повреждения. Так, факторами риска развития ВОБП послужили значительная «предлеченность» химиопрепаратами до ТГСК, высокотоксичный режим кондиционирования с использованием миелоаблативных доз бусульфана и мелфалана, развитие лихорадки сразу после миелоинфузии и использование неродственного

донора с HLA-антигенным расхождением. В связи с опасением развития ВОБП у данного ребенка профилактика осложнения проводилась 2 препаратами: совместно с гепарином применялся дефибротид. При подозрении на формирование ВОБП в лечении были использованы высокие дозы дефибротида, ограничение жидкости, диуретики, плазмозекспандеры.

За исключением применения Г-КСФ наш пациент имел все факторы риска развития синдрома повышенной капиллярной проницаемости (большую кумулятивную дозу химиотерапии перед ТГСК, неродственную ТГСК, наличие антигенных расхождений), соответствующую клиническую картину, что позволило на ранних этапах констатировать развитие данного синдрома. Профилактики этого осложнения не существует. Общепринятая терапия кортикостероидами, как известно, малоэффективна. Симптоматическое лечение пациенту выполнялось в полном объеме. Факторы риска развития синдрома приживления неспецифичны и похожи на таковые для синдрома повышенной капиллярной проницаемости. Клинические проявления у данного больного соответствовали вероятному развитию синдрома приживления, однако

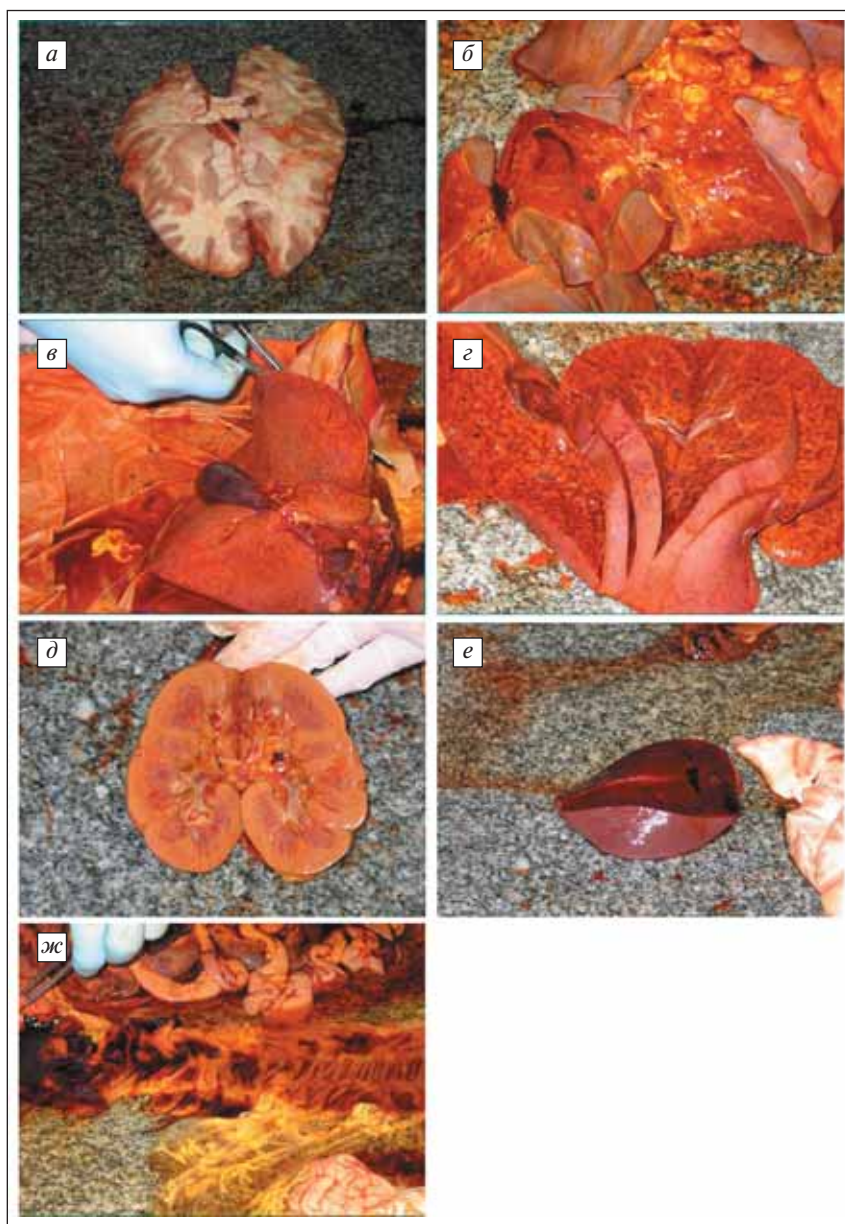


Рис. 5. Макроскопическая картина аутопсийного материала: а — головной мозг; б — легкие; в, г — печень; д — почка; е — селезенка; ж — кишечник

отсутствие ответа на лечение кортикостероидами было нехарактерно и свидетельствовало о более глубоком сочетанном иммунном процессе. Подобные предикторы развития ДАК также отмечались у ребенка в описанном случае — ТГСК от неродственного донора с антигенным расхождением и высокой вероятностью развития острой РТПХ, миелоаблативное кондиционирование после предшествующей интенсивной химиотерапии, поражение легких инфекционной природы, повышающее подверженность легочной ткани повреждениям, в том числе кровоизлияниям, развитие коагулопатии. Начиная от момента появления синдрома повышенной капиллярной проницаемости мы опасались развития у пациента данного осложнения. В качестве профилактических реально осуществимых мероприятий проводились дробные трансфузии тромбоконцентрата с целью достижения уровня тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

В отношении возможных проявлений тромбоцитарной микроангиопатии данный ребенок также имел несколько отягощающих факторов: аллогенная ТГСК от неродственного донора с одним антигенным расхождением, прием такролимуса, течение РТПХ, наличие ЦМВ-инфекции. Для точного подтверждения данного патологического процесса отсутствовали некоторые лабораторные данные (увеличение шизоцитов, снижение гаптоглобина), однако имелись клинические признаки (например, нейротоксичность, нарушение функции почек). После отмены такролимуса положительной динамики в течении нейротоксичности получено не было, что предполагало доминирование иммунного поражения. Признаков тромбоцитарной микроангиопатии не было выявлено и при морфологическом исследовании.

Из факторов риска, возможно, приводящих к развитию синдрома ИП, у нашего пациента присутствовали аллогенная неродственная ТГСК и миелоаблативное кондиционирование. Несмотря на то что впоследствии в аспиратах из дыхательных путей был обнаружен ЦМВ, столь раннее развитие, фульминантное злокачественное течение поражения легких и обнаружение лишь минимальных признаков ЦМВ-патоморфоза легочной ткани при гистологическом исследовании позволяют не рассматривать ЦМВ в качестве ведущей причины легочного поражения.

На всех этапах развития осложнений у пациента проводилось тщательное исключение их инфекционной природы, однако негативные гемокультуры и отсутствие каких-либо патогенов (кроме ЦМВ) в различных биологических субстратах, а также достаточно стабильная гемодинамика послужили основанием для исключения гипотезы течения септического шока с полиорганной недостаточностью.

Развитие полиорганной недостаточности явилось финальным результатом прогрессирования фульминантно текущих осложнений данного больного. К сожалению, в таких случаях ИВЛ, гемодиализ и проведение интенсивной терапии в отделении реанимации редко приводят к положительному исходу. Кроме того, при столь стремительном развитии и прогрессировании органного поражения не представляется возможным остановить каскад патологических процессов, несмотря на применение радикальных методов терапии. Необходимо отметить, что факторы риска данного пациента не превышали обычный риск пациента, поступающего в отделение ТКМ на аллогенную ТГСК. В описанном случае поражали скорость развития осложнений и полное отсутствие какого-либо значимого клинического ответа при своевременном введении каждого последующего компонента терапии (кортикостероиды, антицитокиновые препараты, массивная эмпирическая антимикробная терапия). Учитывая ярко выраженный иммунный компонент во всех вариантах эндотелиального повреждения, в терапии данных осложнений одну из центральных ролей играют глюкокортикоиды [32]. В настоящее время активно изучается эффективность

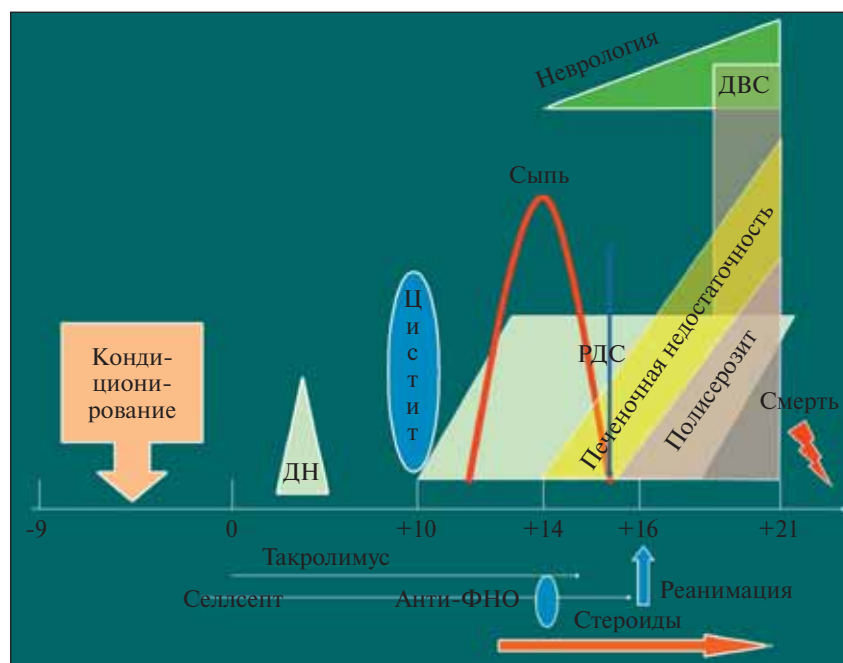


Рис. 6. Прогрессирование мультиорганной дисфункции у пациента

использования антител к различным цитокинам. Тем не менее прогресса в лечении группы этих осложнений аллогенной ТГСК пока не отмечается. Требуется проведение многоцентровых исследований и научных работ с целью оптимизации

профилактики и борьбы с синдромами эндотелиального повреждения после ТГСК ради улучшения выживаемости пациентов, особенно в условиях возрастания числа ТГСК от неродственных и альтернативных доноров.

Л и т е р а т у р а

1. The EBMT Handbook. 5th Edition. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 2008 Revised edition. European School of hematology. Paris, France.
2. Miano M., Faraci M., Dini G., Bordigoni P. Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marr Transplant* 2008;41:39—42.
3. Tesfamariam B., DeFelice A.M. Endothelial injury in the initiation and progression of vascular disorders. *Vasc Pharmacol* 2007;46(4):229—37.
4. Biedermann B., Sahner S., Gregor M. et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet* 2002;359(9323):2078—83.
5. Woywodt A., Scheer J., Hambach L. et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial damage in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;103(9):3603—5.
6. Schots R., Kaufman L., Van Riet I. et al. Proinflammatory cytokines and their role in the development of major transplant-related complications in the early phase after allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia* 2003;17:1150—6.
7. Tichelli A., Gratwohl A. Vascular endothelium as «novel» target of graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21(2):139—48.
8. Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Hematol* 2000;64(5):281—91.
9. Ho V.T., Revta C., Richardson P.G. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marr Transplant* 2008;41:229—37.
10. Lazarus H.M., McCrae K.R. SOS! Defibrotide to the rescue. *Blood* 2008;112(10):3924—5.
11. Pegram A.A., Kennedy L.D. Prevention and treatment of veno-occlusive disease. *Ann Pharmacother* 2001;35(7—8):935—42.
12. Bulley S.R., Strahm B., Doyle J. et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(7):700—4.
13. Qureshi A., Marchall L., Lancaster D. Defibrotide in the prevention and treatment of veno-occlusive disease in autologous and allogeneic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(4):735—6.
14. Kaleelrahman M., Eaton J.D., Leeming D. et al. Role of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in the diagnosis of BMT-associated hepatic veno-occlusive disease and monitoring of subsequent therapy with defibrotide (DF). *Hematology* 2003;8(2):91—5.
15. Benimetskaya L., Wu S., Voskresenskiy A.M. et al. Angiogenesis alteration by defibrotide: implications for its mechanism of action in severe hepatic veno-occlusive disease. *Blood* 2008;112:4343—52.
16. Nurnberger W., Willers R., Burdach S. et al. Risk factors for capillary-leak-age syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 1997;74:221—4.
17. Spitzer T.R. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marr Transplant* 2001;27:893—8.
18. Nishio N., Yagasaki H., Takahashi Y. et al. Engraftment syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2008; Nov 1 [Epub ahead of print].
19. Schmid I., Stachel D., Pagel P., Albert M.H. Incidence, predisposing factors, and outcome of engraftment syndrome in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marr Transplant* 2008;14(4):438—44.
20. Gorac E., Geller N., Srinivasar R. et al. Engraftment syndrome after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence and effects on survival. *Biol Blood Marr Transplant* 2005;11(7):542—50.
21. Afessa B., Tefferi A., Litzow M.R. et al. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:641—5.
22. Majhail N.S., Parks K., Defor T.E. et al. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marr Transplant* 2006;12(10):1038—46.
23. Pastores S.M., Papadopoulos E., Halpern N.A. Diffuse alveolar hemorrhage after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Treatment with recombinant factor VIIa. *Chest* 2003;124:2400—3.
24. Gupta S., Jain A., Warneke C.L. Outcome of alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marr Transplant* 2007;40:71—8.
25. Moake J.L. Thrombotic microangiopathies. *N Eng J Med* 2002;347(8):589—600.
26. Siami K., Kojouri K., Swisher K.K. et al. Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. *Transplantation* 2008;85(1):22—8.
27. Uderzo C., Bonanomi S., Busca A. et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2006;82(5):638—44.
28. Kojouri K., George G.N. Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 2007;19(2):148—54.
29. Fukuda T., Hackman R.C., Guthrie K.A. et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102(8):2777—85.
30. Zhu K.E., Hu J.Y., Chen J. et al. Incidence, risks, and outcome of idiopathic pneumonia syndrome early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Hematol* 2008;81(6):461—6.
31. Yanik G.A., Ho V.T., Levine J.E. et al. The impact of soluble tumor necrosis factor receptor etanercept on the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2008;112(8):3073—81.
32. Chen I.L., Yang S.N., Hsiao C.C. et al. Treatment with high-dose methylprednisolone for hepatic veno-occlusive disease in a child with rhabdomyosarcoma. *Pediatr neonatol* 2008;49(4):141—4.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧИЙ ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА ПО ТРОМБОЦИТСПЕЦИФИЧЕСКИМ АНТИГЕНАМ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НЕЙТРОПЕНИИ И ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АЛЛОМИЕЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ

Л.Л. Головкина, Р.М. Кутыина
ГУ Гематологический научный центр РАМН, Москва

Цель исследования — изучить влияние различий реципиента и донора по тромбоцитспецифическим антигенам системы HPA (Human Platelet Antigens) на длительность нейтропении и тромбоцитопении после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациентов в возрасте от 19 до 55 лет (медиана — 28,5) после алломиелотрансплантации от HLA-идентичных сибсов (соотношение мужчины — женщины 1:1). Для большинства больных (94%) источником ГСК был костный мозг. Кондиционирование проводили в миелоаблативном ($n=28$ больных) режиме и режиме пониженной интенсивности ($n=12$ больных). О начале выхода больных из агранулоцитоза после трансплантации ГСК судили по достижению значения числа нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Началом восстановления количества тромбоцитов периферической крови считали достижение значения $50 \times 10^9/\text{л}$ после прекращения трансфузий тромбоцитсодержащих сред. Идентификацию 8 аллельных генов «a» и «b» локусов HPA-1, -2, -3 и -5 выполняли методом полимеразной цепной реакции с использованием аллельспецифических праймеров. Серологическое HLA-типирование проводили в микролимфоцитотоксическом тесте с применением панелей специфических сывороток.

Результаты. Основным критерием распределения больных на группы — HPA-идентичные (1-я группа), HPA-совместимые (2-я группа) и HPA-несовместимые (3-я группа) — являлась идентичность или качественная характеристика различия их с донором ГСК по HPA-генам с точки зрения непривнесения нового антигена системы HPA с трансплантированными ГСК. Показано, что у больных, которым трансплантировали стволовые клетки от HPA-идентичного/совместимого донора, восстановление числа нейтрофилов и тромбоцитов происходило быстрее по сравнению с пациентами, которым алломиелотрансплантация выполнена от HPA-несовместимого донора. У реципиентов первых двух групп длительность агранулоцитоза составила 13,45 и 14,3 дня; у реципиентов 3-й группы — 19 дней. Эта закономерность проявлялась независимо от режима кондиционирования и формы лейкоза. Восстановление количества тромбоцитов происходило в более короткие сроки у больных 1-й (16,22 дня) и 2-й (18,2 дня) групп по сравнению с пациентами 3-й группы (24,2 дня).

Заключение: несовместимость по HPA может влиять на длительность восстановления нейтрофилов и тромбоцитов после алломиелотрансплантации.

Ключевые слова: алломиелотрансплантация, тромбоцитспецифические антигены, агранулоцитоз, тромбоцитопения, трансфузии тромбоцитов

INFLUENCE OF PLATELET ANTIGENS DIFFERENCES BETWEEN DONOR AND RECIPIENT ON NEUTROPENIA AND THROMBOCYTOPENIA DURATION AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

L.L. Golovkina, R.M. Kutyina
Hematological Research Center of RAMS, Moscow

Purpose: to study influence of platelet antigens system (HPA — Human Platelet Antigens) differences between donor and recipient on neutropenia and thrombocytopenia duration after hematopoietic stem cells transplantation (HSCT).

Materials and methods: 40 patients at the age from 19 till 55 years (a median age ~ 28.5) after allogeneic HSCT from HLA-identical sibling are included in the study. For the majority of patients (94%) a source of haematopoietic stem cells (HSC) were a bone marrow. 28 patients received myeloablative conditioning regimens and 12 patients — a lowered intensity conditioning. Achievement of $0.5 \times 10^9/\text{l}$ or more considered as beginning of neutrophil count recovery. As the beginning of platelet count recovery considered achievement value of $50 \times 10^9/\text{l}$ after platelet transfusions stopping. Identification of eight allele «a» and «b» genes HPA-1, -2, -3 and -5 locuses performed by polymerase chain reaction (PCR) with use allele-specific primers. Serological HLA-typing performed by microlymphocytotoxic test with use of specific serum panels.

Results: the basic criterion of patient groups distribution (HPA-identical — 1st group; HPA-compatible — 2nd group; HPA-incompatible — 3rd group) was identity or qualitative characteristic of their differences with donor for HPA-genes. Earlier neutrophils and platelet counts recovery in patients transplanted from HPA-identical/compatible donor in comparison with patients with HPA-incompatible transplant, it is shown. In first two groups neutropenia duration was 13.45 and 14.3 days, respectively; in 3 groups — 19.0 days. This pattern of recovery was shown irrespective of conditioning regimens and leukemia type. Platelet recovery occurred earlier in patients of 1st (16.22 days) and 2nd groups (18.2 days) in comparison with patients of 3rd groups (24.2 days).

Conclusion: HPA-incompatibility can influence neutrophils and platelet recovery duration after allogeneic HSCT.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT), HPA, neutropenia, thrombocytopenia, platelet transfusions

Изучение факторов, влияющих на восстановление показателей периферической крови, особенно числа нейтрофилов и тромбоцитов, у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) имеет большое значение. Это связано с тем, что одной из причин ранней летальности больных в посттрансплантационном периоде явля-

ются инфекционные осложнения, развивающиеся в период агранулоцитоза, а риск появления геморрагических осложнений тем выше, чем длительнее период тромбоцитопении.

Восстановление показателей периферической крови напрямую зависит от приживления трансплантированных ГСК, что в свою очередь определя-

ется степенью совместимости донора и реципиента по антигенам главного комплекса гистосовместимости — HLA (Human Leucocyte Antigens) [1, 2]. При этом, как правило, не учитывают соответствие антигенной структуры эритроцитов и тромбоцитов. Особенности приживления эритроцитов при трансплантации ГСК от донора, имеющего иную, чем у реципиента, группу крови, подробно изложены в работе Л.П. Порешинной [3]. Влияние расхождений донора и реципиента по Human Platelet Antigens (HPA) генам на результаты алломиелотрансплантации изучали 2 группы исследователей [4, 5], которые оценивали частоту развития реакции трансплантат против хозяина, сроки приживления мегакариоцитарного ростка кроветворения (по числу дней со значением тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$), количество выполненных в период тромбоцитопении трансфузий тромбоцитов и не выявили каких-либо отличий между изучаемыми группами больных, так как в исследование были включены пациенты с поражением костного мозга цитомегаловирусной инфекцией.

Известно, что для пролиферации стволовых клеток и некоммутированных клеток-предшественниц гемопоэза необходим контакт с клетками микроокружения и внеклеточным матриксом костного мозга, осуществляемый за счет большого числа адгезивных молекул [6, 7]. Пролиферативный потенциал клеток зависит от плотности этого контакта. К адгезивным молекулам относят гликопротеины (ГП) тромбоцитов [8, 9], являющиеся интегринами и экспрессированные на $\text{CD}34^+$ -клетках и клетках-предшественниках гемопоэза [1, 10–13]. В связи с этим правомочным является вопрос о значении для процессов восстановления показателей периферической крови такого несоответствия локализованных на гликопротеидах антигенов системы HPA, когда происходит привнесение с трансплантированными клетками тромбоцитарных антигенов, отсутствующих у реципиента. Мы исходили из предположения, что различия реципиента и донора по аллотипическим вариантам HPA могут оказывать влияние на длительность нейтропении и тромбоцитопении у больных после алломиелотрансплантации.

Материалы и методы

Методом исследования служила полимеразная цепная реакция (ПЦР), для постановки которой использовали ДНК, выделенную на специальных фильтрах и по методике фирмы «Protrans» (Германия) из лейкоцитов периферической крови доноров и ядросодержащих клеток костного мозга больных после селективного лизиса эритроцитов. ПЦР с аллельспецифическими праймерами для идентификации 8 аллельных генов «а» и «б» локусов HPA-1, -2, -3 и -5 (фирма «Protrans», Германия) выполняли по методике, предложенной производителем. Интерпретацию результатов осуществляли в ультрафиолетовых лучах с длиной волны 312 нм после окрашивания ДНК 1% бромистым этидием и проведения

электрофореза в 2% агарозном горизонтальном геле в течение 20 мин при 200 В. Постановку реакции считали корректной при получении 2 полос — продуктов амплификации внутреннего контроля и испытуемого образца ДНК. Серологическое HLA-типирование проводили в микролимфоцитотоксическом тесте с использованием панелей специфических сывороток фирмы «Гисанс» (Санкт-Петербург) и республиканской станции переливания крови МЗ Республики Беларусь (Минск). Сравнение 2 количественных выборок (число доз перелитых тромбоцитов, количество трансфузий тромбоцитов, длительность нейтропении после трансплантации ГСК, сроки восстановления тромбоцитов) проводили при помощи непараметрического Т-критерия Манна — Уитни.

Результаты

Обследовали 100 HLA-идентичных сибсов. Трансплантация ГСК была выполнена 50 больным с разными формами лейкозов от HLA-идентичных братьев или сестер, лимфоциты которых были ареактивны в смешанной культуре с лимфоцитами больного. Возраст больных колебался от 19 до 55 лет (медиана — 28,5), соотношение мужчины — женщины 1:1. Для большинства больных (94%) источником ГСК был костный мозг. Кондиционирование перед трансплантацией ГСК проводили в миелоаблативном ($n=34$) режиме и режиме пониженной интенсивности ($n=16$).

Основным критерием распределения больных на группы — HPA-идентичные (1-я группа, $n=11$), HPA-совместимые (2-я группа, $n=12$) и HPA-несовместимые (3-я группа, $n=17$) — являлись идентичность или качественные различия с донором по HPA-генам с точки зрения непривнесения нового антигена системы HPA трансплантированными ГСК. HPA-совместимыми считали реципиентов с гетерозиготными вариантами аллелей HPA, получивших ГСК от доноров с различающимися аллельными генами в гомозиготном состоянии. В группу больных, HPA-несовместимых с донором, вошли гомозиготные реципиенты с трансплантированными ГСК от гетерозиготных доноров и реципиенты, отличающиеся от доноров по аллелям целого локуса.

О начале выхода больных из агранулоцитоза после трансплантации ГСК судили по достижению значения числа нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Началом восстановления количества тромбоцитов периферической крови считали достижение значения $50 \times 10^9/\text{л}$ после прекращения трансфузий тромбоцитосодержащих сред. Из подсчета были исключены больные ($n=10$) с ранним рецидивом после трансплантации ГСК, с фиброзом стромы костного мозга, несостоятельностью трансплантата, а также пациенты, получавшие противовирусные препараты в лечебных дозах из-за их миелотоксического эффекта.

Полученные результаты представлены в табл. 1, из которой следует, что длительность нейтропении у больных 1-й и 2-й групп была достовер-

но короче, чем у пациентов 3-й группы. У реципиентов первых двух групп этот срок составлял 13,45 и 14,3 дня; у реципиентов 3-й группы — 19 дней ($p=0,000$ и $p=0,003$ соответственно). Эта закономерность проявлялась независимо от режима кондиционирования и формы лейкоза (табл. 2).

После трансплантации ГСК происходит снижение показателей тромбоцитов периферической крови. Восстановление числа тромбоцитов до значения $50 \times 10^9/\text{л}$ происходило в более короткие сроки у больных 1-й (16,22 дня) и 2-й (18,2 дня) групп по сравнению с пациентами 3-й группы (24,2 дня), $p=0,012$ и $p=0,037$ соответственно (табл. 3).

Нами проанализировано влияние совместимости НРА-генов реципиента и донора на число выполненных трансфузий и количество доз перелитых тромбоцитов во время тромбоцитопении у 12 больных без геморрагических осложнений. В указанный период пациентам было проведено 55 трансфузий и перелито 246 доз тромбоцитов. Изучаемые параметры не имели достоверных различий у больных 1-й и 2-й групп, в среднем им потребовалось 14 доз (диапазон 12—27) и 3,4 трансфузии тромбоцитов (диапазон 2—7). Больные 3-й группы нуждались в больших дозах тромбоцитов — в среднем 29,4 (диапазон 20—40) и большем количестве трансфузий — 6 (диапазон 3—9). Количество доз перелитых тромбоцитов достоверно отличалось в сравниваемых группах больных, число трансфузий тромбоцитов достоверных отличий не имело (табл. 4).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что совместимость по НРА-генам между реципиентом и донором ГСК влияет на сроки восстановления нейтрофилов до значения $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до значения $50 \times 10^9/\text{л}$, количество доз переливаемых тромбоцитов в период тромбоцитопении. Совместимость по НРА-генам может служить прогностическим фактором определения сроков восстановления нейтрофилов и тромбоцитов периферической крови, что в свою очередь позволит планировать число доз тромбоцитов, необходимых для трансфузий.

Выводы нашей работы частично согласуются с данными группы испанских исследователей [4], давших аналогичную трактовку понятия НРА-совместимости реципиента и донора. Авторы показали, что у больных с гетерозиготными аллелями НРА, которым трансплантировали ГСК от гомозиготных доноров, т.е. совместимых с реципиентом (авторы называли такое сочетание НРА-генов совместимостью в направлении донор против реципиента), число тромбоцитов до значения $20 \times 10^9/\text{л}$ восстанавливалось на 9 дней быстрее, чем у больных, которым

Таблица 1.

Длительность восстановления числа нейтрофилов до значения $0,5 \times 10^9/\text{л}$ у больных после алломиелотрансплантации в зависимости от совместимости по НРА-генам с донором (количество дней)

Показатель	НРА-идентичные (n=11)	Группа больных НРА-совместимые (n=12)	НРА-несовместимые (n=17)
Среднее значение	13,45	14,3	19,0
Диапазон	10—19	10—18	14—26
Достоверность, p	0,302	0,003	—
	* $<0,001$		

*Здесь и в табл. 3 — различия в длительности восстановления нейтрофилов у реципиентов, имеющих НРА-идентичного и НРА-несовместимого донора.

Таблица 2.

Длительность восстановления числа нейтрофилов до значения $0,5 \times 10^9/\text{л}$ у больных после алломиелотрансплантации в зависимости от диагноза и режимов кондиционирования (количество дней)

Фактор	НРА-идентичные/ совместимые	Группа больных НРА-несовместимые	Достоверность, p
Режим кондиционирования			
миелоаблативный	13,8	19,14	$<0,001$
пониженной интенсивности	13,4	17,33	0,036
Диагноз			
ХМЛ	13,9	20,6	0,026
ОЛ	14,0	18,5	$<0,001$

Примечание. ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз. ОЛ — острый лейкоз.

Таблица 3.

Длительность восстановления числа тромбоцитов до значения $50 \times 10^9/\text{л}$ у больных после алломиелотрансплантации в зависимости от совместимости по НРА-генам с донором (количество дней)

Показатель	НРА-идентичные (n=9)	Группа больных НРА-совместимые (n=10)	НРА-несовместимые (n=15)
Среднее значение	16,22	18,2	24,2
Диапазон	10—21	12—30	12—38
Достоверность, p	0,539	0,037	—
	0,012		

Таблица 4. Число доз и трансфузий тромбоцитов, потребовавшихся больным в период агранулоцитоза после алломиелотрансплантации, в зависимости от совместимости по HPA-генам с донорами

Группы больных	Среднее число доз тромбоцитов	Диапазон	Достоверность, <i>p</i>	Среднее число трансфузий тромбоцитов	Диапазон	Достоверность, <i>p</i>
HPA-идентичные/совместимые	14,14	12—27	<0,05	3,4	2—7	>0,05
HPA-несовместимые	29,4	20—40		6,0	3—9	

трансплантировали HPA-несовместимые гемопоэтические клетки (реципиент имел гомозиготные, а донор — гетерозиготные аллели HPA). Что касается количества доз перелитых тромбоцитов, то в указанной работе не были выявлены различия у обследованных групп больных. Причина наших расхождений заключается в том, что авторы анализировали параметры проводимой трансфузионной терапии без учета геморрагических осложнений у больных в период тромбоцитопении. Число доз перелитых тромбоцитов будет находиться в прямой зависимости от тяжести геморрагических проявлений.

Причины влияния совместимости по HPA на сроки выхода больных из нейтропении и тромбоцитопении после алломиелотрансплантации не ясны и требуют изучения. Возможны следующие объяснения. Для пролиферации стволовых клеток и их потомков необходима адгезия к клеткам микроокружения. Адгезия происходит за счет большого числа молекул, присутствующих на стромальных клетках, остеобластах [6]. После трансплантации ГСК стромальные клетки костного мозга восстанавливаются из сохранившихся предшественниц и по своей природе принадлежат реципиенту (хозяину), а не донору, т.е. не происходит переноса клеток микроокружения костного мозга донора при их внутривенном введении (нетрансплантатность костномозговой стромы) [14]. В работе Н.И. Дризе [14] доказано, что «в основе локальной регуляции кроветворения лежат кооперативные взаимодействия стромальных и кроветворных клеток, носящие двусторонний характер. Стромальные клетки влияют на гемопоэз, а от качества кроветворения зависит функционирование стромального микроокружения». Кроме того, пролиферация клеток-предшественниц зависит от плотности контакта между ними и клетками микроокружения костного мозга. Степень сродства зависит от конформационного соответствия антигенов адгезивных молекул, присутствующих на стромальных и пролиферирующих клетках. Неполное соответствие пространственной конфигурации адгезивных молекул вследствие аллельных различий их антигенов приведет к неполному контакту стволовых и частично детерминированных клеток с лигандами стромы, что повлияет на пролиферативную активность клеток гемопоэза и, следовательно, на сроки его восстановления после алломиелотрансплантации.

И.Л. Чертков и О.А. Гуревич [15] показали существование 2 типов регуляции кроветворения — дис-

танционного и локального. Дистанционная регуляция осуществляется ростовыми факторами со стимулирующим или ингибирующим действием. В настоящее время выявлено более 20 цитокинов и 18 интерлейкинов (ИЛ), участвующих в гемопоэзе [8]. Локальный тип регуляции, осуществляемый за счет контактного взаимодействия между стволовыми клетками, клетками-предшественницами с лигандами клеток микроокружения, является ответственным за «хоминг» и удержание гемопоэтических клеток в нишах костного мозга [7]. На клетках-предшественниках идентифицировано более 20 различных адгезивных рецепторов, относящихся к семейству интегринов и ответственных за контакт с лигандами внеклеточного матрикса (фибронектин, коллаген, ламинин или тромбоспондин) или с клетками микроокружения стромы костного мозга [8]. К семейству адгезивных молекул относят и ГП тромбоцитов [9].

В самых первых работах М.В. Berridge и соавт. [16] и J.K. Fraser и соавт. [17] были представлены доказательства присутствия GPIIb на полипотентных клетках-предшественниках миелоидного ряда. N.R. Emambokus и J. Frampton [2] также представили доказательства присутствия GPIIb на некоммутированных клетках-предшественниках. Затем по мере усовершенствования методических приемов в многочисленных исследованиях было установлено, что клетки-предшественники гемопоэза вместе с антигеном CD34 экспрессируют на своей мембране специфические тромбоцитарные ГП [12, 14]: GPIIb/IIIa (CD61/CD41) [1, 13], GPIb (CD 42) [11, 18].

Более того, было выявлено прямое участие GPIIb в регуляции гемопоэза эмбриона мыши [2]. При отсутствии этого ГП происходило увеличение числа клеток-предшественниц гемопоэза, особенно миелоидного ростка кроветворения, не обладающих способностью к дифференцировке, в 1,5—2 раза.

GPIIb может оказывать и опосредованное влияние на гемопоэз через изменение функциональной активности адгезивных молекул VLA-4 (CD49d) и VLA-5 (CD49e), экспрессированных на CD34⁺-клетках костного мозга и ответственных за соединение клеток-предшественниц гемопоэза с фибронектином стромальных клеток и внеклеточного матрикса. Утрата данного ГП приводила к снижению адгезивной способности CD34⁺-клеток и как следствие — к уменьшению пролиферативной активности, способности к дифференцировке и снижению жизнеспособности в костномозговых «нишах» эмбриона мыши [2].

Являясь интегринами, ГП тромбоцитов (GPIa/IIa и GPIIb/IIIa) проводят сигналы в 2 направлениях: извне в клетку и наоборот [9]. При связывании лиганда с внеклеточной частью интегринов осуществляется трансформация лигандсвязывающего центра интегринов в активную форму. В процессе активации происходит изменение его конформационной структуры, повышается сродство к лиганду, что обеспечивает их более эффективное взаимодействие [19].

Различные клетки-предшественницы мегакариопоэза могут синтезировать такие цитокины, как ИЛ-6, ИЛ-1 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), оказывающие влияние на пролиферацию и функционирование стромальных клеток костного мозга [20]. Регуляция пролиферации и дифференцировки миелоидного ряда осуществляется теми же цитокинами [21]. Мы полагаем, что совместимость стромальных клеток хозяина и трансплантированных стволовых клеток донора по гликопротеидным комплексам тромбоцитов, индикатором которой могут быть НРА, может способствовать более быстрому восстановлению лейкоцитов после трансплантации ГСК за счет синтеза ГМ-КСФ клетками-предшественницами мегакариопоэза вследствие их активации после более плотной адгезии к клеткам микроокружения костного мозга. Кроме

того, установлено, что ростовые факторы ГМ-КСФ, ИЛ-3 и КИТ-лиганд являются физиологическими активаторами антигенов VLA-4 и VLA-5. Стимуляция этих антигенов приводит к повышению адгезии кроветворных клеток к фибронектину [13, 22].

Из этого следует, что совместимость по ГП тромбоцитов может оказывать прямое или опосредованное влияние на локальный и/или дистанционный тип регуляции гемопоэза. Возможно, есть иные механизмы, требующие изучения.

Приживление ГСК, рассматриваемое как кульминационный эффект комплекса событий, при которых циркулирующие клетки приобретают статус оседлых тканевых клеток костного мозга, представляет собой сложный, динамичный, многоступенчатый процесс, регулирующий совокупностью взаимодействия адгезивных молекул различных клеток с их лигандами, ростовых факторов, белков внеклеточного матрикса [23]. Нарушение в любом звене этой кооперации может вызвать изменение последующих событий, вплоть до их полной блокировки. Полагаем, что несовместимость по НРА способна привести к изменению адгезивного профиля трансплантированных клеток-предшественниц гемопоэза, снижению их пролиферативной активности и увеличению времени приживления, что в совокупности с другими факторами отражается на длительности восстановления нейтрофилов и тромбоцитов.

Л и т е р а т у р а

1. Debili N., Robin C., Schiavon V. et al. Different expression of CD41 on human lymphoid and myeloid progenitors from adults and neonates. *Blood* 2001;97:2023—30.
2. Emambokus N.R., Frampton J. The glycoprotein IIb molecule is expressed on early murine hematopoietic progenitors and regulates their numbers in sites of hematopoiesis. *Immunity* 2003;19(1):33—45.
3. Порешина Л.П. Эритроцитарный химеризм при близкородственной аллогенной трансплантации костного мозга (особенности проявления, классификация). Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 2004.
4. Garcia-Malo M.D., Corral J., Gonzalez M. et al. Human platelet antigen systems in allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation: effect of human platelet antigen mismatch on platelet engraftment and graft-versus-host disease. *Transfusion* 2004;44:771—6.
5. Rozman P., Karas M., Kosir A. et al. Are human platelet alloantigens (HPA) minor transplantation antigens in clinical bone marrow transplantation? *Bone marrow transplant* 2003;31(6):497—506.
6. Taichman R.S. Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood* 2005;105(7):2631—9.
7. Verfaillie C.M. Adhesion receptors as regulators of the hematopoietic process. *Blood* 1998;92(8):2609—12.
8. Calvete J.J. Platelet integrin GPIIb/IIIa: structure-function correlation an update and lessons from other integrins. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208(1):346—60.
9. Shattil S., Newman P.J. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* 2004;104(6):1606—15.
10. Debili N., Issaad C., Masse J.M. et al. Expression of CD34 and platelet glycoproteins during human megakaryocytic differentiation. *Blood* 1992;80(12):3022—35.
11. Gomez-Espuch J., Corral J., Gonzalez-Conejero R. et al. Glycoprotein IIb/IIIa expression on hematopoietic stem cells: constitutive expression or platelet adhesion? *Blood* 1999;94(9):3271—3.
12. Kanaji T., Russel S., Cunningham J. et al. Megakaryocyte proliferation and ploidy regulated by the cytoplasmic tail of glycoprotein Ibp. *Blood* 2004;104(10):3161—8.
13. Lepage A., Leboeuf M., Cazenave J.-P. et al. The $\alpha_{IIb}\beta_3$ integrin and GPIb-V-IX complex identify distinct stages in the maturation of CD34+ cord blood cells to megakaryocytes. *Blood* 2000;96(13):4169—77.
14. Дризе Н.И. Кроветворные и стромальные клетки-предшественники в длительной культуре костного мозга. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1990.
15. Чертков И.Л., Гуревич О.А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение. М.: Медицина, 1984. с. 63—87.
16. Berridge M.V., Ralph S.J., Tan A.S. Cell-lineage antigens of stem cell-megakaryocyte-platelet lineage are associated with the platelet IIb—IIIa glycoprotein complex. *Blood* 1985;66:76—85.
17. Fraser J.K., Leahy M.F., Berridge M.V. Expression of antigens of the platelet glycoprotein IIb—IIIa complex on human hematopoietic stem cells. *Blood* 1986;68:762—9.
18. Ravid K. A tail with a leading role in megakaryocytes: the glycoprotein Ib. *Blood* 2004;104(10):3004—5.
19. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
20. Wickenhauser C., Lorenzen J., Thiele J. et al. Secretion of cytokines (Interleukins-1 α , -3, and -6 and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) by normal human bone marrow megakaryocytes. *Blood* 1995;85(3):685—91.
21. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколова Е.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. М.: Медицина, 2001. с. 57—60.
22. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Пер. с англ. М.: Бином-Пресс, 2006.
23. Nilson S.K., Simmons P.J., Bertoncello I. Hemopoietic stem cell engraftment. *Exper Hematol* 2006;34:123—9.

ДИНАМИКА СКОРОСТИ РОСТА, ИММУНОФЕНОТИПА И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА НА РАННИХ И ПОЗДНИХ ПАССАЖАХ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ *EX VIVO*

Е.Ю. Осипова^{1,3}, В.А. Никитина², Т.А. Астрелина^{1,3}, А.Ю. Устюгов³, Е.В. Дмитриева¹, Б.Б. Пурбуева^{1,3}, Е.В. Скоробогатова¹, Т.В. Шаманская^{1,3}, З.М. Дышлевая¹, М.В. Яковлева³, О.А. Майорова^{1,3}, Л.Д. Катосова², С.А. Румянцев^{1,3}, Н.П. Бочков²

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва; ²ГУ Медико-генетический научный центр РАМН;

³Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы

Проведено изучение динамики роста, изменения иммунофенотипических характеристик, генетической стабильности мезенхимальных стволовых клеток (МСК) человека на ранних (3–4-й) и поздних (10–12-й) пассажах при культивировании *in vitro*. Представлены результаты культивирования стромальных фибробластов костного мозга ($n=25$), забранного в целях аллогенной трансплантации пациентам с гематологическими заболеваниями. Было показано, что в популяции культивируемых *in vitro* МСК сохраняется линейная гомогенность клеток, наблюдаемая на 3–4-м пассаже, а также и при увеличении срока культивирования до 10–12-го пассажа. Результаты анализа анеуплоидии культивируемых клеток свидетельствуют о клональной гетерогенности популяции МСК и селективном преимуществе определенных клонов в процессе культивирования. Используемый в нашей работе протокол культивирования МСК позволяет получить достаточное для клинического применения число хорошо охарактеризованных клеток уже на 3–4-м пассаже. При использовании в терапевтических целях МСК более поздних сроков экспансии следует осуществлять строгий контроль поверхностного фенотипа и генетической стабильности клеточных трансплантатов, что позволит в будущем избежать нежелательных отдаленных последствий клинического использования культур МСК. Полученные данные обсуждены и сопоставлены с данными литературы.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, пассирование, иммунофенотип, пролиферативная активность, генетическая стабильность, экспансия *ex vivo*

HUMAN BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS GROWTH RATE DYNAMICS, IMMUNOPHENOTYPE AND GENETIC STABILITY ON EARLY AND LATE PASSAGES AT EX VIVO CULTURING

E. Yu. Osipova^{1,3}, V. A. Nikitina², T. A. Astrelina^{1,3}, A. Yu. Ustyugov³, E. V. Dmitrieva¹, B. B. Purbueva^{1,3}, E. V. Skorobogatova¹, T. V. Schamanckaya^{1,3}, Z. M. Dischlevaya¹, M. V. Yakovleva³, O. A. Maiorova^{1,3}, L. D. Katosova², S. A. Roumiantsev^{1,3}, N. P. Bochkov²

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

²Medical Genetic Scientific Centre RAMS; ³The Stem cell bank Moscow Department of Public health, Moscow

Human mesenchymal stem cells (MSC) growth dynamics, immunophenotype change, genetic stability on early (3–4) and late (10–12) passages at *in vitro* culturing was studied. Results of bone marrow stromal fibroblasts culturing ($n=25$) from allogeneic transplant recipients with hematological disorders are presented. It has been shown, that in MSC population cultivated *in vitro* linear homogeneity of cells is observed on 3–4 passage, and remains on 10–12 passage. Clonal heterogeneities of MSC population and selective advantage of certain clones during culturing was revealed as aneuploidy analysis results of cultivated cells. The MSC culturing protocol used in our work allows receiving well characterized MSC number sufficient for clinical application as early as 3–4 passage. While using in the therapeutic purposes MSC later terms of expansion it is necessary to have close control of cells immunophenotype and genetic stability, which will allow avoiding in the future the undesirable long-term consequences of MSC cultures clinical use. The obtained data are discussed and compared with literature data.

Key words: mesenchymal stem cells, passage, immunophenotype, proliferating activity, genetic stability, expansion *ex vivo*

Существование в костном мозге стволовых клеток стромы, образующих в культуре колонии фибробластоподобных клеток, было впервые доказано А.А. Фриденштейном и соавт. [1–3]. Эти клетки получили название колониеобразующих предшественников фибробластов (КОЕ-ф). Стволовая природа этих клеток (способность к самообновлению и дифференцировке в различные мезен-

химальные элементы) была подтверждена в многочисленных исследованиях [1–10]. Учитывая способность этих клеток трансформироваться в мезенхимальные элементы различных линий дифференцировки (остеоидные, хондрогенные, адипогенные и другие клетки-предшественники), позднее они получили название мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [11, 12]. В последние годы МСК все

шире применяются в клинике для клеточной терапии [8, 13—15]. Однако отсутствие стандартизованных методик выделения, культивирования и определения поверхностного фенотипа МСК требует выработки определенных критериев оценки клеток, выращенных *in vitro* для клинических целей. Необходимо быть уверенными в безопасности применения МСК у человека, прежде всего — в онкогенной безопасности. На риск канцерогенеза из «взрослых» стволовых клеток человека после их трансплантации указывает тот факт, что они экспрессируют общие маркеры с эмбриональными клеточными линиями [16, 17]. МСК человека, выделенные из подкожной жировой клетчатки, после длительного культивирования *in vitro* (>20 делений) приобрели способность формировать опухоли при введении SCID-мышам [18].

В культурах МСК костного мозга человека после 5-го пассажа выявляли колонии активно делящихся клеток с множественными хромосомными аномалиями, характерными для злокачественных клеток. По сравнению с МСК от 3—4-го пассажа эти клетки экспрессировали CD133⁺, легко клонировались и характеризовались высоким уровнем теломеразной активности. После трансплантации NOD/SCID-мышам эти клетки вызывали канцерогенез, преимущественно в легких, печени и брюшине через 4—6 нед [14, 18]. Другие авторы при длительном культивировании МСК (>20 пассажей) признаков злокачественной трансформации не выявили [15].

В связи с противоречивыми результатами исследований способности МСК к канцерогенезу после длительного культивирования *in vitro* проблема генетической безопасности при применении МСК для терапии человека является актуальной и требует дальнейшего изучения.

Задачей настоящего исследования явилось определение динамики роста, изменения иммунофенотипических характеристик, генетической стабильности МСК человека на ранних (3—4-й) и поздних (10—12-й) пассажах при культивировании *in vitro*.

Материалы и методы

Материалом для исследования служил костный мозг здоровых доноров ($n=25$), забранный в целях аллогенной трансплантации пациентам с гематологическими заболеваниями, находившимся на лечении в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии.

Культивирование стромальных фибробластов костного мозга проводили по методу, предложенному А.Я. Фриденштейном и соавт. [19]. Мононуклеарные клетки, выделенные из 20—40 мл костного мозга, высаживались в культуральные вентилируемые флаконы с площадью дна 75 см² в концентрации 30—40×10⁶/флакон в среде ДМЕМ с низким со-

держанием глюкозы с добавлением 20% эмбриональной телячьей сыворотки. Через 1—3 сут неприлипшие клетки удалялись со сменой среды, через 14 дней клетки снимали с пластика с помощью раствора трипсин-этилендиаминтетраацетат (ЭДТА) и пассировали каждые 7 дней в концентрации 0,5×10⁶/флакон до окончания культивирования. Культивирование проводили при температуре 37°C в условиях абсолютной влажности и 5% CO₂ в воздухе. Начиная с 3-го пассажа культуры МСК имели мономорфный вид и состояли из клеток веретенообразной формы (рис. 1).

Динамику роста клеточной популяции определяли по кратности прироста клеток: отношение количества клеток, полученного с данного пассажа, к числу клеток, посаженному на предыдущем пассаже.

Определение поверхностных маркеров клеток проводили с использованием следующей панели антител: CD3, CD13, CD14, CD19, CD25, CD29, CD31, CD34, CD38, CD44, CD45, CD73, CD90, CD105, CD106, CD166 и HLA-DR. Определяли как относительное число клеток в культуре МСК (в процентах), экспрессирующих тот или иной антиген, так и относительную интенсивность флюоресценции изучаемых антигенов (в гMFI).

Приготовление цитогенетических препаратов. Колхицин в стандартной конечной концентрации (0,5 мкг/мл) вводили в культуральные флаконы за 1,5 ч до начала фиксации. После окончания колхицинизации клетки снимали со стенки флакона с помощью раствора трипсин-ЭДТА. Гипотонизацию проводили 0,55% раствором KCl (8 мин при 37°C), перед центрифугированием добавляли 3—5 капель фиксатора для остановки гипотонизации. Фиксация проводилась смесью метилового спирта и ледяной уксусной кислоты (в соотношении 3:1) стандартным способом с использованием 3 смен фиксатора. Клеточные суспензии раскапывали на охлажденные влажные стекла.

Кариотипирование. Цитогенетические дифференциально окрашенные препараты для кариотипирования готовили методом G-окраски. Для каж-

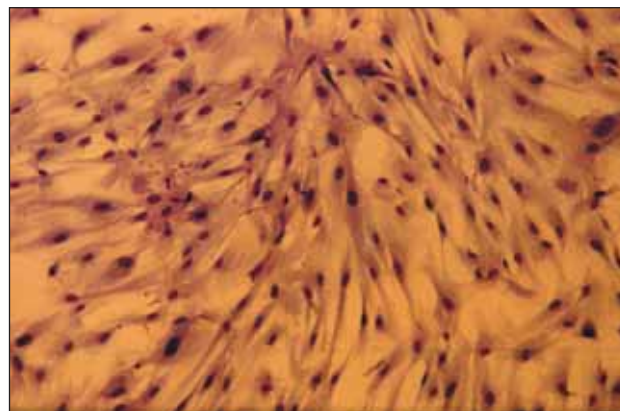


Рис. 1. Морфология МСК в культуре

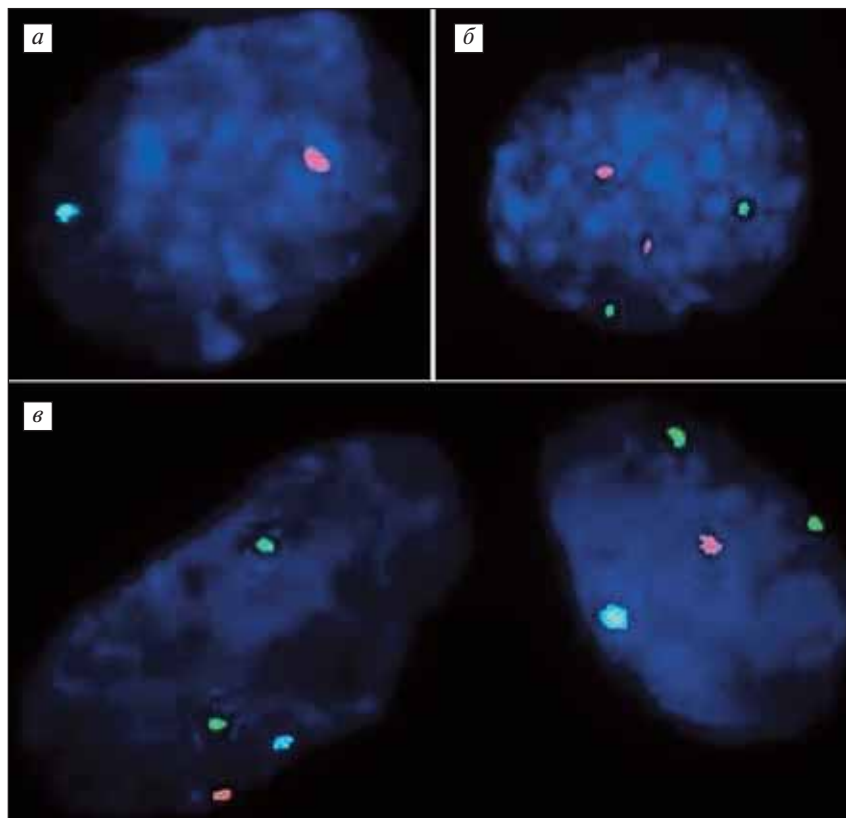


Рис. 2. Примеры интерфазных ядер из культур МСК. Одновременная гибридизация с 2 или 3 центромерными зондами: а — хромосомы X и Y (голубой и оранжевый сигналы); б — хромосомы 6 и 8 (оранжевый и зеленый сигналы); в — хромосомы X, Y, 11 (голубой, оранжевый и зеленые сигналы)

дой культуры МСК анализировали не менее 15 метафаз. Анализ препаратов проводили согласно L.G. Shaffer и N. Tommerup [20].

Анализ частоты анеуплоидии. Для выполнения интерфазного FISH-анализа (FISH — метод флюоресцентной гибридизации *in situ*) использовали центромерспецифичные ДНК-зонды на хромосомы X, Y, 6, 8, 11 («Vysis, Inc.»). Денатурацию, гибридизацию и отмыв проводили по стандартному протоколу. Для контрастной окраски ядер использовали 4'-6-диамино-2-фенилидол (DAPI). FISH-препараты анализировали под микроскопом AxioImager с комплектом интерференционных фильтров с помощью программного обеспечения FISH-анализа (Fish View System, Applied Spectral Imaging, GmbH). В каждой культуре анализировали не менее 1000 интерфазных ядер. Применение ме-

тода многоцветного интерфазного FISH-анализа позволило исключить из анализа ядра с нерезультативной гибридизацией (рис. 2).

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программах Biostat и Microsoft Excel, STATISTICA 6.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Мы обнаружили, что при длительном культивировании *in vitro* МСК костного мозга человека наблюдается постепенное снижение пролиферативной активности клеток. Данные представлены в табл. 1. Так, МСК 3—4-го пассажа обладают значительно более высокой пролиферативной активностью по сравнению с культурами 10—12-го пассажа. Кратность прироста клеток составила 5,88 и 2,03 раза соответственно.

Таким образом, при экспансии МСК *in vitro* скорость увеличения клеточной популяции максимальна на 3—4-м пассаже,

несколько снижается к 5—6-му пассажу и достоверно уменьшается на поздних (10—12-й) пассажах.

По данным литературы, имеются значительные разногласия между исследователями относительно экспрессии поверхностных маркеров на МСК. По-видимому, это связано с использованием различных сред для культивирования МСК, ферментативных растворов для снятия клеток с пластика, с различными временными интервалами между обработкой клеток и анализом на проточном цитофлюориметре, с различиями в возрасте (число пассажей) культур МСК. Тем не менее в последнее время выработана «минимальная» панель для оценки иммунофенотипа МСК, выращенных *in vitro* (3—4-й пассаж) для клинического применения [13, 21].

Полученные нами результаты согласуются с этими сведениями. После культивирования в течение 3—4-го пассажа на МСК костного мозга наблюдалась высокая экспрессия (>60%) следующих маркеров: CD90, CD105, CD166, CD44, CD73, промежуточная (30—60%): CD13 и CD29. Стромальные клетки

Таблица 1. Динамика прироста МСК при длительном культивировании *in vitro*

Показатель	Пассаж			
	3—4-й (n=32)	5—6-й (n=32)	7—9-й (n=32)	10—12-й (n=25)
Кратность прироста, медиана	5,88	4,81	2,63	2,03
Достоверность различий, p	0,012			

костного мозга не несли маркеры CD45, CD34, CD133, CD3, CD19, CD25, CD38, CD45, CD106, CD31 (доля положительных клеток <5%). Данные представлены в табл. 2.

При увеличении срока культивирования МСК до 10–12-го пассажа достоверно снижается лишь число клеток, экспрессирующих CD90 и CD166. В отличие от данных М. Kassem и соавт. [18], нами не отмечено увеличения количества CD133⁺ клеток при пассировании МСК до 10–12-го пассажа. С увеличением числа пассажей мезенхимальных клеток из культур исчезают примеси гемопоэтических (CD45⁺) и эндотелиальных (CD31⁺) клеток, наблюдается тенденция к снижению количества моноцитов (CD14⁺).

Результаты, полученные при оценке интенсивности экспрессии характерных для МСК антигенов при длительном культивировании *in vitro*, представлены в табл. 3. При увеличении срока культивирования МСК до 10–12-го пассажа, несмотря на снижение числа CD90⁺- и CD31⁺-клеток, интенсивность экспрессии этих антигенов повышается. В наших экспериментах не выявлено достоверных изменений интенсивности экспрессии других исследованных антигенов на поверхности МСК при экспансии *in vitro*.

По светооптическим характеристикам МСК как на ранних, так и на поздних пассажах представляют собой гомогенную популяцию крупных по размеру клеток, отличающихся от гемопоэтических. Наблюдаемые изменения экспрессии поверхностных антигенов на МСК в процессе пассирования, по-видимому, связаны с клональной гетерогенностью в популяции культивируемых клеток.

Кариотипирование МСК проведено в 9 культурах. Во всех случаях хромосомный набор культур МСК соответствовал нормальному — 46XY или 46XX и не менялся в процессе культивирования.

При анализе частоты анеуплоидии в культурах МСК было проанализировано около 25 тыс. ядер. В табл. 4 представлены результаты исследования частоты анеуплоидии по хромосоме X в культурах мужчин — доноров костного мозга на ранних и поздних пассажах.

В среднем число нормальных клеток с одной хромосомой X составило 99,40±0,12% на ранних и 99,54±0,14% на поздних пассажах. Частота ядер с двумя хромосомами X варьировала от 0,1 до 1,07% в разных культурах, а в среднем составила 0,52±0,10% — ранние и 0,46±0,14% — поздние пассажи. Нулисомия по хромосоме X зафиксирована как крайне редкое явление (0,08±0,04%), что может быть

Таблица 2. Изменение поверхностного фенотипа МСК костного мозга при длительном культивировании *in vitro*

Показатель	Антитело	Процент клеток, несущих данный маркер, медиана, МСК 3–4-го пассажа (n=12)	10–12-го пассажа (n=10)	Достоверность различий, p
Маркер Т-лимфоцитов	CD3	0,48	0,26	0,22
Маркер миелоидных клеток	CD13	24,54	13,19	0,48
Маркер моноцитов	CD14	0,58	0,155	↓ 0,07
Маркер В-лимфоцитов	CD19	0,29	0,3	0,90
Рецептор ИЛ-2	CD25	0,23	0,29	0,63
β1-Интегрин	CD29	53,82	35,59	0,59
PECAM	CD31	2,22	1,1	↓ 0,06
Маркер стволовых клеток	CD34	0,46	0,64	0,67
Маркер активации лимфоцитов	CD38	0,55	0,33	0,16
HCAM-1	CD44	81,94	82,14	0,34
Общий лейкоцитарный АГ	CD45	2,75	1,3	↓ 0,049
SH3	CD73	97,5	98,5	0,34
Thy-1	CD90	67,29	45,27	↓ 0,05
Эндоглин, SH2	CD105	69,6	57,71	0,44
VCAM-1	CD106	0,3	0,7	0,27
Маркер стволовых клеток	CD133	0,74	1,09	0,14
SB 10/ALKAM	CD166	67,24	36,96	↓ 0,05
HLA-DR	Анти-HLA-DR	1,24	0,36	↓ 0,07

Таблица 3. *Изменение интенсивности экспрессии характерных для МСК антигенов при длительном культивировании in vitro*

Показатель	Антитело	Интенсивность экспрессии (в гMFI), медиана, МСК		Достоверность различий, <i>p</i>
		3—4-го пассажа (<i>n</i> =12)	10—12-го пассажа (<i>n</i> =10)	
Маркер миелоидных клеток	CD13	422	647	1,0
β-Интегрин	CD29	400	727	0,89
PECAM	CD31	13	34	0,045
NCAM-1	CD44	5309	4725	0,34
SH3	CD73	2577	1538	0,74
Thy-1	CD90	496	703	0,047
Эндоглин, SH2	CD105	1507	2060	0,54
Маркер стволовых клеток	CD133	13	20	0,64
SB 10/ALKAM	CD166	354	374	0,26

связано с выявлением разовых событий потери единственной X-хромосомы вследствие нерасхождения или отставания в процессе клеточного деления или может рассматриваться как гибридизационный артефакт. По данным литературы, нулисомия по хромосоме X не совместима с выживанием клетки. Такие

клетки могут быть выявлены благодаря чувствительности метода FISH на интерфазных ядрах, и скорее всего для них уже запущен механизм апоптоза.

На ранних и поздних пассажах были зафиксированы ядра, нулисомные по хромосоме Y. Данные представлены в табл. 5.

Таблица 4. *Частота анеуплоидии по хромосоме X в МСК из костного мозга (донор XY)*

№	Номер культуры по протоколу	Число клеток	Нулисомия, %	Моносомия, %	Дисомия, %
3—4-й пассаж					
1	2*	1002	0	99,20	0,80
2	4	1009	0	99,31	0,69
3	5	1278	0	99,84	0,16
4	6	1007	0	99,90	0,10
5	8	1083	0	98,98	1,02
6	10	1005	0	99,70	0,30
7	12	1033	0,29	98,94	0,77
8	13	1018	0,1	99,51	0,39
9	15	1046	0,29	99,24	0,48
Среднее		9481	0,08±0,04	99,40±0,12	0,52±0,10
10—12-й пассаж					
1	2	1006	0	99,90	0,10
2	4	730	0	99,59	0,41
3	5	542	0	99,82	0,18
4	8	1004	0	99,60	0,40
5	12	1030	0	98,93	1,07
6	13	1016	0	99,41	0,59
Среднее		5328	0	99,54±0,14	0,46±0,14

* 5-й пассаж.

Спонтанная частота потери хромосомы Y в культурах МСК варьировала от 0 до 0,87% на разных пассажах. Частота гиперпloidии (дисомия) составила $0,19 \pm 0,10\%$ как на ранних, так и на поздних пассажах. Не выявлено статистически достоверных различий в частотах разных типов анеупloidий по хромосоме Y.

Частота анеупloidии по половым хромосомам не менялась в процессе культивирования и соответствует данным, полученным на культурах лимфоцитов человека [22].

Продолжается работа по оценке уровня анеупloidии по хромосомам 6, 8 и 11 в культурах МСК. Исследование анеупloidии по ауто索мам (хромосомы 6, 8, 11) показало, что частота моносомии при длительном культивировании МСК костного мозга превышает частоту трисомии. Это соответствует результатам, полученным ранее при исследовании анеупloidии в культурах МСК из жировой ткани [23].

В одной культуре МСК (№2) обнаружен клеточный клон с трисомией по хромосоме 8. Частота анеупloidии по этой хромосоме была оценена на 4, 6 и 12-м пассажах. Клон выявляется уже на 4-м пассаже и составляет примерно 24% от общего числа проанализированных клеток, на 6-м пассаже зафи-

ксировано уже 34% ядер с трисомией по хромосоме 8. Однако к 12-му пассажу наблюдали только 16% трисомных клеток в этой культуре. Условия культивирования и пересевов клеточных культур были сходными, поэтому появление аномальных клонов клеток можно объяснить их селективным преимуществом в размножении. Изменение размера клона свидетельствует о разной скорости его деления в процессе культивирования. Можно предположить, что процессы пролиферации и старения в анеупloidных клетках протекают быстрее, чем в нормальных.

Для применения МСК в клеточной терапии важно трансплантировать хорошо охарактеризованную гомогенную популяцию клеток [8, 13, 14, 21]. На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что в популяции культивируемых *in vitro* МСК линейная гомогенность клеток, наблюдаемая на 3—4-м пассаже, сохраняется и при увеличении срока культивирования до 10—12-го пассажа. Однако наблюдаемые при этом изменения поверхностного фенотипа, скорости роста и результаты анализа анеупloidии культивируемых клеток свидетельствуют о клональной гетерогенности популяции МСК и селективном преимуществе определенных клонов в процессе культиви-

Таблица 5. Частота анеупloidии по хромосоме Y в МСК из костного мозга (донор XY)

№	Номер культуры по протоколу	Число клеток	Нулисомия, %	Моносомия, %	Дисомия, %
3—4-й пассаж					
1	2*	1002	0,50	99,40	0,10
2	4	1009	0,20	99,80	0
3	5	1278	0,39	99,61	0
4	6	1007	0,50	99,40	0,10
5	8	1083	0,55	99,26	0,18
6	10	1005	0,20	99,80	0
7	12	1033	0,87	98,26	0,87
8	13	1018	0	99,71	0,29
Среднее		8435	$0,40 \pm 0,09$	$99,41 \pm 0,18$	$0,19 \pm 0,10$
10—12-й пассаж					
1	2	1006	0,40	99,50	0,10
2	4	730	0	100	0
3	5	542	0	99,82	0,18
4	8	1004	0,40	99,60	0
5	12	1030	0,19	99,13	0,68
6	13	1016	0	99,80	0,20
Среднее		5328	$0,17 \pm 0,08$	$99,64 \pm 0,13$	$0,19 \pm 0,10$

* 5-й пассаж.

рования. Используемый в нашей работе протокол культивирования МСК позволяет получить достаточное для клинического применения число хорошо охарактеризованных клеток уже на 3–4-м пассаже. При необходимости использования в терапевтических целях МСК более поздних сроков экс-

пансии следует осуществлять строгий контроль поверхностного фенотипа и генетической стабильности клеточных трансплантатов, что позволит в будущем избежать нежелательных отдаленных последствий клинического использования культур МСК.

Л и т е р а т у р а

1. Фриденштейн А.Я., Чайлахян Р.К., Лалыкина К.С. О фибробластоподобных клетках в культурах кроветворных тканей морских свинок. Цитология 1970;12:1147–55.
2. Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. Тер арх 1980;9:67–71.
3. Владимирская Е.Б., Кошель И.В. Стромальные фибробласты нормального костного мозга у детей. Гематол трансфузиол 1990;1:3–5.
4. Фриденштейн А.Я., Чайлахян Р.К. Стромальные клетки костного мозга и кроветворное микроокружение. Арх патол 1982;10:3–11.
5. Owen M., Fridenstein A. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic progenitors. Ciba Found Symp 1988;136:42–60.
6. Owen M. Marrow stromal stem cells. J Cell Sci 1995;10:63–76.
7. Minguell J.J. Mesenchymal stem cells. Exp Biol Med 2001;226(6):507–20.
8. Minguell J.J., Conget P. Mesenchymal progenitor cell: Biology and clinical utilization. Br J Med Biol Res 2000;33: 881–7.
9. Prockop D.J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. Science 1997;276:71–4.
10. Castro-Malasina H., Gay R.,

- Resnick G. et al. Characterization of human bone marrow fibroblast colony-forming cells (CFU-F) and their progeny. Blood 1980;56:289–301.
11. Caplan A.I. The mesengenic process. Clin Plast Surg 1994;21:429–35.
12. Pittenger M., Mackay A., Beck S. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999;284:143–7.
13. Le Blanc K., Ringden O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. J Intern Med 2007;262:509–25.
14. Miura M., Miura Y., Hesed M. et al. Accumulated chromosomal instability in murine bone marrow mesenchymal stem cells to malignant transformation. Stem Cells 2005;65:1961–4.
15. Stenderup K., Justesen J., Clausen C. et al. Aging is associated with decreased maximal life span and accelerated senescence of bone marrow stromal cells. Bone 2003;33:919–26.
16. Tai M.-H., Chang C.-C., Olson L.K. et al. Oct4 expression in adult human stem cells: evidence in support of the stem cell theory of carcinogenesis. Carcinogenesis 2004;10:1093.
17. Rubio D., Garcia-Castro L., Martin M.C. et al. Spontaneous human

- adult stem cell transformation. Cancer Res 2005;65:3035–9.
18. Kassem M., Burn J.S. Carcia-Castro J. et al. Adult stem cells and cancer. Cancer Res 2005;65:9601–7.
19. Фриденштейн А.Я., Дериглазова Ю.Ф., Кулагина Н.Н. Клонирование клеток-предшественников для фибробластов в монослойных культурах клеток. Бюлл экспер биол 1973;76:90–4.
20. Shaffer L.G., Tommerup N. International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Published in collaboration with Cytogenetics and Genome Research under the title ISCN. Karger 2005:130.
21. Delorme B., Ringe J., Gallay N. et al. Specific plasma membrane protein phenotype of culture-amplified and native human bone marrow mesenchymal stem cells. Blood 2008;111:2631–5.
22. Назаренко С.А., Тимошевский В.А. Анализ частоты спонтанной анеуплоидии в соматических клетках человека с помощью технологии интерфазной цитогенетики. Генетика 2004;40(2):195–204.
23. Бочков Н.П., Никитина В.А. Цитогенетика стволовых клеток человека. Молекуляр мед 2008;3:40–7.



ВНИМАНИЕ: ПОДПИСКА!

Журнал «ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»
рассылается читателям бесплатно.

Анкета для подписки представлена на сайте:
www.netoncology.ru

Чтобы получать журнал «ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»,
нужно либо заполнить анкету на сайте,
либо передать ее в издательство
по факсу: 8 (499) 929 96 19,
e-mail: abv@abvpress.ru
или по почте: 109443, Москва, а/я 35.

Можно также оформить платную подписку через каталоги:
«Почта России», подписной индекс — 12313,
«Пресса России», подписной индекс — 42167.

СТИМУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ: НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

А.А. Масчан, А.Г. Румянцев

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

Хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является одной из самых частых иммунных гемопатий, в развитии которой ведущую роль играют антитела, направленные против узкого спектра тромбоцитарных антигенов. Несмотря на то что смертность при хронической ИТП невелика (не более 1%), заболевание драматически снижает качество жизни пациента и зачастую требует сложного и дорогого лечения. Антитромбоцитарные антитела, опосредующие ИТП, направлены против гликопротеина GP IIb/IIIa и, реже, GP Ib/IX. При ИТП могут отмечаться как повышенная костномозговая продукция тромбоцитов и ускоренный периферический клиренс, так и резко сниженная продукция при нормальном времени жизни тромбоцитов. Показано, что антитела к гликопротеинам мембраны тромбоцитов напрямую нарушают продукцию тромбоцитов мегакариоцитами. Стандартные медикаментозные вмешательства при хронической ИТП — глюкокортикоиды в различных дозах, высокие дозы внутривенного иммуноглобулина, антирезусный иммуноглобулин, ритуксимаб — редко позволяют достигать устойчивого повышения числа тромбоцитов, в то время как спленэктомия эффективна у 2/3 пациентов. Новым подходом к терапии хронической ИТП является стимуляция продукции тромбоцитов мегакариоцитами. Генно-инженерный конструктор ромиплостим стимулирует рецептор тромбопоэтина и эффективен при длительном применении у 87% пациентов с хронической ИТП независимо от предшествующей спленэктомии. Развития антител к тромбопоэтину при применении ромиплостима не отмечалось.

Ключевые слова: хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура, ромиплостим, лечение

STIMULATION OF PLATELET PRODUCTION: THE NEW TREATMENT APPROACH TO CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

A.A. Maschan, A.G. Rumyantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) is one of the most frequent immune hematological disorders in which development the leading part is played by the antibodies directed against a narrow spectrum of platelet antigens. Though death rate at chronic ITP is insignificant, no more than 1%; disease strongly reduces patients quality of a life, and frequently requires difficult and expensive treatment. Antiplatelets antibodies mediating ITP, are directed against glycoprotein GP IIb/IIIa and, less often, GP Ib/IX. At ITP can be registered both raised bone marrow platelet production and accelerated peripheral blood platelet clearance, and strongly decreased production and normal platelet life-span. Antibodies to platelet membrane glycoproteins directly disturb platelet production in bone marrow. Standard drug interventions at chronic ITP — glucocorticoids in various doses, high doses intravenous immunoglobulin, anti-D immunoglobulin, rituximab — rare lead to stable increase platelet number while in 2/3 patients splenectomy is effective. The new therapy approach in chronic ITP is stimulation of platelet production in bone marrow. Recombinant fusion protein Romiplostim stimulates thrombopoietin receptor and it is effective at long-term therapy in 87% patients with chronic ITP irrespective of previous splenectomy. TPO antibodies development with romiplostim therapy was not revealed.

Key words: chronic ITP, romiplostim, treatment

Введение

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — одна из самых частых иммунных гемопатий, в развитии которой ведущую роль играют антитела, направленные против узкого спектра тромбоцитарных антигенов. Заболевание может развиваться как вторично по отношению к самым разнообразным нозологиям — инфекциям, заболеваниям соединительной ткани, врожденным иммунодефицитным синдромам, злокачественным и незлокачественным лимфопролиферативным синдромам, — так и без какой-либо очевидной связи с ними. В последнем случае ИТП носит название идиопатической. Частота развития ИТП практически не различается среди детей и взрослых и составляет 16—32 случая на 1 млн в год

[1]. У взрослых ИТП практически всегда характеризуется подспудным, малозаметным началом и хроническим течением, в то время как у детей более типичным является яркое клиническое оформление заболевания с острым дебютом геморрагических проявлений после вирусной инфекции или вакцинации, склонностью к самоограниченному течению и стойкому восстановлению числа тромбоцитов в 80—90% случаев. Специфичность антитромбоцитарных антител идентична независимо от того, является тромбоцитопения идиопатической или вторичной, а также от возраста пациента с ИТП. Хроническая ИТП протекает одинаково у взрослых и детей. Расчеты показывают, что в России хронической ИТП страдают несколько десятков тысяч пациентов. Несмотря на то что смертность при

хронической ИТП невелика (не более 1%) [2, 3], заболевание драматически влияет на качество жизни пациента, нарушает личностную самооценку и социальную интеграцию и зачастую требует сложного и дорогостоящего лечения, к тому же исключительно редко приводящего к окончательному выздоровлению.

Механизмы снижения числа тромбоцитов при ИТП

Более 50 лет назад было показано, что в плазме пациентов с ИТП содержится фактор, вызывающий снижение числа тромбоцитов у здоровых людей [4]. В дальнейшем этот плазменный фактор был охарактеризован как антитромбоцитарные иммуноглобулины (Ig). Основной мишенью, против которой направлены антитромбоцитарные антитела, является гликопротеин GP IIb/IIIa, реже встречаются анти-GP Ib/IX-антитела и еще реже — антитела, направленные против других антигенов поверхности тромбоцитов [5, 6]. Иногда у пациентов с ИТП выявляются анти-тромбоцитарные антитела множественной специфичности. В течение многих лет именно продукция В-лимфоцитами и плазматическими клетками анти-тромбоцитарных антител считалась главным патофизиологическим механизмом развития ИТП, однако впоследствии выяснилось, что такой взгляд является значительным упрощением. Прежде всего было показано, что В-лимфоциты, продуцирующие анти-GP IIb/IIIa-антитела, характеризуются узким репертуаром реаранжированных легких цепей Ig и, следовательно, происходят от ограниченного количества В-клеточных клонов [7, 8]. Помимо этого, продемонстрировано, что продукция анти-GP IIb/IIIa-антител В-лимфоцитами требует присутствия GP IIb/IIIa-специфичных Т-хелперов [9]. Интересно, что эти анти-GP IIb/IIIa-специфичные Т-хелперы активируют синтез анти-GP IIb/IIIa-антител при распознавании не самого нативного протеина GP IIb/IIIa, а его фрагментов [10]. Еще интереснее то, что анти-GP IIb/IIIa-специфичные Т-хелперы присутствуют в крови у *всех* здоровых людей, являясь прямым указанием на то, что, несмотря на экспрессию GP IIb/IIIa в тимусе, главную роль в поддержании толерантности по отношению к тромбоцитам играют периферические механизмы [11]. Кроме того, показано, что тромбоциты пациентов с ИТП экспрессируют лиганд CD40, способствуя синтезу антитромбоцитарных аутоантител В-лимфоцитами. Таким образом, в качестве основного патофизиологического механизма ИТП сегодня рассматривается срыв периферической толерантности с последующей активацией продукции анти-тромбоцитарных антител. Главным анатомическим резервуаром В-лимфоцитов, продуцирующих анти-тромбоцитарные антитела, служит селезенка.

Финальным патофизиологическим событием, предшествующим фагоцитозу и деструкции тромбоцитов макрофагами, является связывание их антителами. В свою очередь «нагруженные» антителами тромбоциты после связывания с Fc-рецептором поглощаются макрофагами селезенки и, гораздо ре-

же, печени или лимфоузлов. В абсолютном большинстве случаев фагоцитоз тромбоцитов происходит после связывания с низкоаффинными FcγRIIA- и FcγRIIA-рецепторами. Существенно реже, особенно если ИТП вызвана анти-GP Ib/IX-антителами, механизмом деструкции тромбоцитов является комплементзависимый лизис [12]. Значимость продемонстрированного *in vitro* лизиса тромбоцитов активированными Т-лимфоцитами неизвестна.

В отличие от аутоиммунной гемолитической анемии, при которой продукция эритроцитов костным мозгом резко повышена, при классической, опосредованной анти-тромбоцитарными антителами ИТП могут отмечаться как повышенная костномозговая продукция тромбоцитов и ускоренный периферический клиренс, так и резко сниженная продукция при практически нормальном времени жизни тромбоцитов. Это характерно примерно для 40% больных ИТП [13, 14]. Данное наблюдение напрямую указывает, что дополнительный и весьма важный механизм тромбоцитопении при ИТП — ингибция продукции тромбоцитов мегакариоцитами. В полном соответствии с этим лабораторные данные подтверждают угнетение тромбоцитпродуцирующей функции мегакариоцитов при воздействии антител к гликопротеинам поверхности тромбоцитов [15, 16].

Стандартный лечебный арсенал при ИТП

В соответствии с патофизиологическими механизмами развития ИТП возможными подходами к лечению пациентов с ИТП могут быть снижение синтеза анти-тромбоцитарных антител и замедление/блокада элиминации макрофагами «сенсibilизированных» анти-тромбоцитарными антителами тромбоцитов. Оба подхода с успехом используются в клинической практике в течение многих десятилетий: глюкокортикоиды, высокие дозы поливалентных внутривенных (в/в) Ig, антирезусный иммуноглобулин (анти-D Ig) и спленэктомия являются самыми применяемыми, в разной степени сочетающимися в себе способностью к ингибции синтеза анти-тромбоцитарных антител и блокаде макрофагального клиренса тромбоцитов. Скорость повышения тромбоцитов в ответ на лечение в наибольшей степени зависит от эффективности блокады Fc-опосредованного клиренса тромбоцитов, а длительность ответа — от способности метода стойко снижать продукцию анти-тромбоцитарных антител. Самое быстрое повышение числа тромбоцитов достигается после применения высоких доз Ig в/в: после введения их в курсовой дозе 1000—2000 мг/кг массы тела пациента повышение тромбоцитов выше 50 000/мкл у подавляющего числа пациентов наступает на следующий день [17]. Единственным ранним механизмом повышения тромбоцитов под влиянием высоких доз Ig служит именно блокада макрофагов. Интересно, что блокада макрофагов опосредуется взаимодействием молекул Ig с особым классом Fc-рецепторов — FcγRIIB, ингибирующих фагоцитоз [18]. Менее зна-

Сила, созвучная жизни



Аранесп™ эффективно повышает уровень гемоглобина

- Более чем у 80% больных достигнут целевой уровень гемоглобина (вне зависимости от назначения внутривенных препаратов железа)^{1,*}
- За первые две недели лечения прирост гемоглобина на 10 г/л или больше был достигнут более чем у 60% пациентов²

Имеются противопоказания и побочные явления. Перед применением следует внимательно ознакомиться с «Инструкцией по применению препарата Аранесп™»

Регистрационное удостоверение: ЛСР-001710/07 от 26 июля 2007 г.

Торговое название: Аранесп™

Международное непатентованное название: дарбэпоэтин альфа

Показания к применению. Терапия симптоматической анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к дарбэпоэтину альфа, рНЭпо или к любому компоненту препарата. Плохо контролируемая артериальная гипертензия.

Лечение симптоматической анемии у онкологических больных: Аранесп™ следует вводить подкожно пациентам с анемией. Рекомендованная начальная доза составляет 500 мкг (6,75 мкг/кг) при введении раз в три недели. Альтернативно, один раз в неделю препарат можно вводить в дозе 2,25 мкг/кг массы тела. Применение Аранеспа прекращают примерно через четыре недели после завершения химиотерапии. После достижения целевого гемоглобина дозу препарата следует снизить на 25–50% для поддержания гемоглобина на соответствующем уровне. Если скорость возрастания гемоглобина превышает 20 г/л в течение 4 недель, дозу препарата следует снизить на 25–50%.

Побочное действие: В связи с применением дарбэпоэтина альфа были описаны редкие случаи развития потенциально значимых серьезных аллергических реакций. К нежелательным эффектам, развивающимся с частотой > 1% и ≤ 10% относятся артралгия, периферический отек, боль в месте инъекции, тромбоэмболические реакции. В целом, нежелательные явления при применении Аранеспа™ у онкологических больных, получавших сопутствующую химиотерапию, соответствовали основному заболеванию и применяемой для его лечения химиотерапии. Наиболее часто описываемым нежелательным явлением была боль в месте инъекции.

Особые указания: Эритропоэтины представляют собой факторы роста, которые, главным образом, стимулируют выработку эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут экспрессироваться на поверхности различных опухолевых клеток. Как и в случае любых факторов роста, существует предположение о том, что эритропоэтины способны стимулировать рост злокачественных новообразований любого типа. Европейское медицинское агентство по оценке лекарственных средств (ЕМЕА) рекомендовало установить единый целевой уровень гемоглобина при лечении всеми эритропоэстимулирующими препаратами в пределах от 100 до 120 г/л.

Производитель: Амджен Европа Б. В. Минервум 7061NL-4817 ЗК Бреда, Нидерланды

* В данном исследовании целевой уровень гемоглобина был задан как 110 г/л и выше. В настоящее время целевым уровнем гемоглобина принято считать интервал 100–120 г/л.

Литература: 1. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. J Clin Oncol. 2008;26:1611–1618. 2. Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, et al. J Natl Cancer Inst. 2006;98:273–284

AMGEN®

Онкология

За дополнительной информацией
по препарату Аранесп™ обращайтесь:

Амджен
123317 Москва, Краснопресненская набережная, 18, Блок С, 4й этаж.
Телефон: (495) 641-1868, факс: (495) 641-1872

Аранесп™
(дарбэпоэтин альфа)
Сила, созвучная жизни

чимые и более поздние механизмы терапевтического действия высоких доз Ig при ИТП — ускорение распада антитромбоцитарных антител и снижение их синтеза путем антиидиотипической регуляции.

Наиболее широко применяемыми препаратами в лечении хронической ИТП являются глюкокортикоидные гормоны, основной механизм действия которых заключается в угнетении экстернализации и синтеза Fc-рецепторов макрофагов и подавлении клиренса тромбоцитов. Глюкокортикоиды в стандартных (1—2 мг/кг/сут) дозах действуют значительно медленнее высоких доз Ig — клинически значимое повышение числа тромбоцитов начинается к 5—7-му дню, однако по истечении 3 нед от начала лечения число ответивших и уровень тромбоцитов соответствуют этим показателям в группе реципиентов высоких доз Ig. Высокие дозы глюкокортикоидов (метилпреднизолон 30 мг/кг × 3 дня в/в) действуют гораздо быстрее стандартных доз, но все же на сутки—двое медленнее высоких доз Ig [19]; промежуточные дозы (4 мг/кг/сут в течение недели) по скорости достижения тромбоцитарного ответа уступают высоким дозам, но превосходят стандартные. Следует подчеркнуть, что эффективность всех перечисленных выше режимов введения глюкокортикоидов через 3 нед одинакова, и при выборе того или иного режима необходимо основываться на том, насколько опасен геморрагический синдром у пациента, как быстро необходим подъем тромбоцитов и какие побочные явления и неудобства применения препаратов наиболее приемлемы. Альтернативой преднизолону и метилпреднизолону может являться дексаметазон в суточной дозе 40 мг в/в или внутрь 4 дня [20].

Введение анти-D Ig в/в является эффективным, относительно дешевым и безопасным методом контроля ИТП. Основным, если не единственным механизмом действия анти-D Ig является относительно кратковременная блокада макрофагов селезенки «сенсibilизированными» эритроцитами. Интервал до достижения числа тромбоцитов >50 000/мкл при в/в введении препарата в стандартной дозе 50 мкг/кг обычно составляет 2—4 дня. Более высокие дозы анти-D Ig — 75 мкг/кг — позволяют достичь повышения числа тромбоцитов в сроки, сопоставимые с высокими дозами Ig, однако способны вызвать более серьезное снижение уровня гемоглобина по сравнению со стандартными дозировками [21, 22]. Анти-D Ig может применяться только у резус-положительных пациентов, неэффективен у спленэктомированных больных и противопоказан пациентам со сниженным <100 г/л уровнем гемоглобина.

Спленэктомия является стандартом лечения взрослых пациентов с ИТП, у которых терапия 1-й линии не дает стойкого эффекта, или в случае если для контроля геморрагического синдрома и поддержания безопасного числа тромбоцитов требуется слишком токсичное (продленные курсы глюкокортикоидов) либо слишком дорогое (неоднократные

курсы высоких доз Ig) лечение. Механизм лечебного действия спленэктомии двоякий: устраняется как плацдарм уничтожения тромбоцитов, так и резервуар лимфоцитов, синтезирующих антитромбоцитарные антитела. С преобладанием одного из механизмов связаны различия в кинетике наблюдаемого ответа — иногда повышение тромбоцитов достигается едва ли не во время операции — «после пережатия сосудистой ножки», как говорят хирурги, иногда — по прошествии нескольких дней, недель, а нередко и месяцев после операции. По данным анализа результатов спленэктомии, у 2623 пациентов из 47 опубликованных исследований полный ответ достигнут в 66% случаев, причем у 64% ответивших он сохранялся как минимум в течение 5 лет [23]. У детей, особенно если речь идет о детях в возрасте до 5 лет, с учетом принципиальной возможности консервативного (самостоятельного) излечения ИТП рекомендуется всеми силами воздерживаться от спленэктомии, по крайней мере, в течение первого года с момента диагностики болезни.

Медикаментозное лечение 2-й линии

Среди множества альтернативных медикаментозных подходов, применявшихся в лечении ИТП, следует упомянуть о низких дозах интерферона, да-назоле, винкристине, циклофосфамиде, циклоспорине А и микофенолате. Несмотря на то что первые сообщения об эффективности этих препаратов всегда оптимистичные, ни один из них не обладает воспроизводимой эффективностью, и решение прибегнуть к любому из них продиктовано либо безысходностью, обусловленной тяжелым течением ИТП, либо настоятельным желанием врача лечить, а пациента — ощущать на себе врачебную заботу.

Гораздо более эффективным является применение ритуксимаба — моноклонального химерного антитела к CD20-антигену, который экспрессируется исключительно на В-лимфоцитах. Препарат неселективно элиминирует весь В-клеточный пул, в том числе и клоны В-лимфоцитов, продуцирующие антитромбоцитарные антитела. Вероятность достижения полного и частичного тромбоцитарного ответа при лечении ритуксимабом (в разовой дозе 375 мг/м² 2—4 введения) составляет 30—60%, однако стойкая (более 1 года) ремиссия наблюдается только у 30—50% ответивших [24, 25]. Возможно, лечебный эффект ритуксимаба реализуется не только через физическое уничтожение клонов В-лимфоцитов, синтезирующих антитромбоцитарные антитела, но и через иммуномодуляцию, в результате которой происходит стойкая элиминация антигенспецифичных Т-хелперов, а также восстановление числа регуляторных Т-лимфоцитов.

Взаимодействие тромбопоэтина (ТРО) с его рецептором является ключевым механизмом созревания мегакариоцитов и продукции тромбоцитов. Демонстрация сниженной продукции тромбоцитов костным мозгом у пациентов с ИТП и неадекватно низких по сравнению с тромбоцитопенией у реципиен-

тов химиотерапии (ХТ) уровней ТРО послужила рациональной базой для применения стимуляторов тромбоцитопоэза. Развитие же молекулярной инженерии позволило воплотить эту концепцию в жизнь.

Первыми препаратами — стимуляторами тромбоцитопоэза, прошедшими клинические испытания I фазы, были рекомбинантный человеческий гликозилированный ТРО и MDGF — фактор роста и дифференцировки мегакариоцитов, представлявший собой «укороченную» негликозилированную молекулу, соединенную с полиэтиленгликолем. MDGF имел высокую гомологию с нативным ТРО, связывался с его рецептором (mpl) и вызывал повышение числа тромбоцитов у здоровых добровольцев и у пациентов, получавших стандартную миелотоксичную ХТ. Однако в процессе наблюдения над реципиентами MDGF выяснилось, что у некоторых из них (13 из 325 здоровых добровольцев и 4 из 650 реципиентов ХТ) развивалась глубокая тромбоцитопения, обусловленная образованием антител как к самому MDGF, так и к нативному ТРО [26]. Это послужило основанием для прекращения испытаний препарата и воспрепятствовало выводу его на рынок.

Гораздо более успешной попыткой создания пептидного стимулятора рецептора ТРО стала разработка химерного молекулярного конструктора «pertibody» AMG 351 (ромиплостим, «Nplate», Amgen). Последний представляет собой гомодимер, в котором 2 модифицированных Fc-фрагмента человеческого Ig связаны с двумя пептидными молекулами, каждая из которых содержит 2 сайта связывания рецептора ТРО. Особенности структуры пептидного стимулятора является отсутствие гомологии с ТРО, что тем не менее не препятствует эффективной стимуляции mpl при отсутствии риска образования антител, перекрестно реагирующих с ТРО [27].

Результаты первого исследования ромиплостима у пациентов с ИТП опубликованы в 2006 г. В это исследование были включены 16 пациентов с медианой числа тромбоцитов $14,5 \times 10^9/\text{л}$ и медианой длительности заболевания 8 лет. Спленэктомия была выполнена 13 пациентам. Из 15 больных, получавших лечение ромиплостимом в дозе 30—300 мкг подкожно, у 11 зарегистрирован клинически значимый подъем тромбоцитов. Повышение тромбоцитов на $20 \times 10^9/\text{л}$ достигалось через 5 дней с момента инъекции, а пик подъема тромбоцитов приходился на 10-й день. Эффективная доза ромиплостима была определена как $>1 \text{ мкг/кг}$. Введение препарата в дозе 500 мкг было связано с риском повышения тромбоцитов $>1000 \times 10^9/\text{л}$ [28]. Таким образом, гипотеза о возможности повышения числа тромбоцитов путем стимуляции тромбоцитопоэза получила экспериментальное подтверждение. Логическим продолжением первых испытаний стали плацебо-контролируемые исследования краткосрочного применения ромиплостима, продемонстрировавшие высокую эффективность препарата в отношении повышения числа тромбоцитов.

Обнадеживающая эффективность и демонстрация отсутствия риска синтеза антител к нативному ТРО сделали возможным исследование эффективности ромиплостима при длительном использовании, поскольку именно безопасность и надежность тромбоцитарного ответа при длительном применении являются целью любого нового лечебного подхода у пациентов с ИТП. Результаты первого такого исследования опубликованы в 2008 г. В исследование были включены 142 пациента, получавшие ромиплостим в виде еженедельных подкожных инъекций с повышением дозы в случае отсутствия повышения тромбоцитов. Максимальная длительность лечения составила 144 нед. Общая частота тромбоцитарного ответа (повышение $> 50 \times 10^9/\text{л}$ при, как минимум, удвоении числа тромбоцитов по сравнению с базальным уровнем) составила 87%. При этом 30% пациентов достигли ответа после первой же инъекции ромиплостима, а 51% — после третьей. Несмотря на то что средняя недельная доза ромиплостима в группе в целом составила 5,9 мкг/кг, 77% пациентов получали дозу 2 мкг/кг/нед в течение более 90% времени проведения исследования. Лишь у 1 больного было зарегистрировано транзитное появление нейтрализующих антител к ромиплостиму, не имевших перекрестной реактивности с ТРО. Хотя серьезные нежелательные явления, особенно кровоточивость, наблюдались у 31% пациентов, они, по мнению исследователей, не были связаны с ромиплостимом. Кроме того, из 9 пациентов, у которых были выполнены серийные трепанобиопсии костного мозга в динамике, у 8 отмечалось нарастание ретикулинового фиброза при долгосрочном применении, что, впрочем, никак не отражалось на эритро- и миелопоэтической функциях костного мозга [29].

Еще одной интересной разработкой в направлении стимуляции тромбоцитопоэза при ИТП является создание элтромбопага (ранее SB497115) — низкомолекулярного стимулятора рецептора ТРО для орального применения. Предварительные данные, опубликованные в форме абстрактов, свидетельствуют о том, что элтромбопаг эффективен в отношении как повышения числа тромбоцитов, так и, что более важно, снижения риска кровоточивости [30, 31]. Данные о долгосрочной эффективности элтромбопага пока не представлены.

Заключение

Лечение пациентов с хронической ИТП представляет трудную задачу. За исключением случаев опасных кровотечений или необходимости проведения инвазивных вмешательств, врач при ведении пациента с хронической ИТП должен стремиться не к нормализации уровня тромбоцитов, а к долговременному снижению риска кровотечений и напрямую связанному с этим повышению качества жизни. К сожалению, именно эта цель является труднодостижимой, и имеющиеся в распоряжении средства — ритуксимаб, глюкокортикоиды, в/в Ig, даназол, иммуно-

супрессанты, которые тем или иным способом вмешиваются в процессы иммуноопосредованного клиренса тромбоцитов, хотя и эффективны у значительного числа больных, однако не позволяют добиваться безрецидивного течения у большинства из них. Кроме того, неприемлемые для пациентов побочные эффекты и высокая стоимость многих препаратов делают их длительное применение невозможным.

В связи с этим ТРО-агенты, которые стимулируют продукцию тромбоцитов мегакариоцитами пациентов с ИТП, представляют особый интерес.

Ромиплостим — оригинальный генно-инженерный стимулятор рецептора ТРО — исследуется в лечении больных ИТП с 2004 г. и демонстрирует весьма обнадеживающие эффективность и безопасность. Именно эти показатели при долгосрочном применении являются главным требованием к любому средству лечения ИТП. В этом отношении ромиплостим, эффективный у 87% пациентов и не вызывающий серьезных нежелательных последствий при длительном применении, может в скором времени стать надежным средством лечения больных ИТП.

Л и т е р а т у р а

- Frederiksen H., Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909—13.
- Donato H., PicChn A., Martinez M. et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2008;52(4):491—6.
- Godeau B., Provan D., Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):535—56.
- Harrington W.J., Minnich V., Hollingsworth J.W. et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38:1—10.
- Hamidpour M., Behrendt M., Griffiths B. et al. The isolation and characterization of antiplatelet antibodies. *Eur J Haematol* 2006;76(4):331—8.
- McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura: assays and epitopes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(Suppl 1):57—61.
- Fischer P., Jendreyko N., Hoffmann M. et al. Platelet reactive IgG antibodies cloned by phage display and panning with IVIG from three patients with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1999;105:626—40.
- Roark J.H., Bussel J.B., Cines D.B. et al. Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood* 2002;100:1388—98.
- Kuwana M., Ikeda Y. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2005;81(2):106—12.
- Kuwana M., Kaburaki J., Kitasato H. et al. Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb—IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:130—9.
- Filion M.C., Proulx C., Bradley A.J. et al. Presence in peripheral blood of healthy individuals of autoreactive T cells to a membrane antigen present on bone marrow derived cells. *Blood* 1996;88:2144—50.
- Webster M.L., Sayeh E., Crow M. et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIb/IIIa versus GPIb alpha antibodies. *Blood* 2006;108(3):943—6.
- Siegel R.S., Rae J.L., Barth S. et al. Platelet survival and turnover: important factors in predicting response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1989;30:206—12.
- Louwes H., Zeinali Lathori O.A., Vellenga E. et al. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1999;106:430—4.
- Chang M., Nakagawa P.A., Williams S.A. et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003;102(3):887—95.
- McMillan R., Wang L., Tomer A. et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364—9.
- Stasi R., Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clinic Proc* 2004;79:504—22.
- Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* NY 2001;291:484—6.
- Legouffe E., Hulin C., Grange M.J. et al. French ATIP Study Group. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9300):23—9.
- Mazzucconi M.G., Fazi P., Bernasconi S. et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109:1401—7.
- Scaradavou A., Woo B., Woloski B.M. et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89:2689—700.
- Newman G.C., Novoa M.V., Fodero E.M. et al. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;112:1076—8.
- Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R. et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623—34.
- Stasi R., Pagano A., Stipa E., Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98(4):952—7.
- Godeau B., Porcher R., Fain O. et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112(4):999—1004.
- Li J., Yang C., Xia Y. et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001;98:3241—8.
- Nichol J.L. AMG 531: an investigational thrombopoiesis-stimulating peptidobody. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 Suppl):723—5.
- Newland A., Caulier M.T., Kappers-Klunne M. et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptidobody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;135(4):547—53.
- Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2008, Nov 3. [Epub ahead of print]
- Bussel J.B., Cheng G., Saleh M. et al. Analysis of bleeding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP): a randomized, double-blind, placebo controlled trial of eltrombopag, an oral platelet growth factor. *Blood* 2006;108:Abstr 475.
- Bussel J., Provan A., Shamsi T. et al. Eltrombopag raises platelet count and reduces bleeding compared with placebo during short-term treatment in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a phase III study. *Haematologica* 2007;92(Suppl 1):Abstr 1814.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Д.Ю. Качанов^{1,2}, Т.В. Шаманская¹, Р.Т. Абдуллаев^{1,2}, К.В. Добренков¹, С.Р. Варфоломеева^{1,2}

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития, Москва; ²Московский областной онкологический диспансер, Балашиха

В статье представлен международный опыт вакцинации детей со злокачественными новообразованиями, получающими не-миелоаблативную терапию. Рассмотрены вопросы вакцинации детей как на этапе противоопухолевой терапии, так и после ее окончания. Показано, что в процессе проведения терапии снижается уровень антител к вакцинальным антигенам, в связи с чем может потребоваться проведение ревакцинации.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, вакцинация

VACCINATION IN CHILDREN WITH CANCER

D.Y. Kachanov^{1,2}, T.V. Shamanskaya¹, R.T. Abdullaev^{1,2}, K.V. Dobrenkov¹, S.R. Varfolomeeva^{1,2}

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

²Moscow Regional Oncological Hospital, Balashiha

In the article the international experience of vaccination in children with cancer receiving standard-dose cancer therapy is presented. Vaccination of children during and after completion of anticancer therapy is discussed. Reduction in immunity to vaccine-preventable diseases after completion of standard-dose chemotherapy that may demand reimmunization is demonstrated.

Key words: children, cancer, vaccination

Достижения детской онкологии в последние два десятилетия привели к тому, что до 75—80% детей со злокачественными новообразованиями (ЗН) могут быть излечены [1]. Это связано как с внедрением современных риск-адаптированных протоколов лечения, так и с проведением мероприятий сопроводительной терапии. Одним из важнейших элементов сопроводительной терапии является профилактика инфекционных осложнений, включая вакцинацию детей с ЗН. Вопросы вакцинации детей с ЗН являются наиболее трудными и для детских онкологов, и для врачей-педиатров. Исторически в нашей стране вакцинация данного контингента больных вызывала массу споров и разночтений. Это было связано как с отсутствием единых национальных рекомендаций по проведению вакцинации у иммунокомпрометированных пациентов, так и с отличиями в практике вакцинации в различных клиниках. Это в свою очередь привело к тому, что большинство детей, излеченных от ЗН, не вакцинировались вообще, вакцинировались по индивидуальному графику или вакцинация им проводилась спустя годы после окончания специального лечения. Вместе с тем отсутствие иммунитета против многих профилактируемых вакцинацией инфекций грозит здоровью как самих пациентов, так и общества в целом, поскольку по мере улучшения результатов лечения ЗН у детей процент выживших и невакцинированных лиц растет, снижая общую прослойку людей с протективным уровнем иммунитета.

Целью настоящей публикации является обобщение международного опыта проведения вакцинации детей с ЗН как на этапе специального лечения, так и после окончания терапии.

Дети, страдающие онкологическими заболеваниями, относятся к группе иммунокомпрометированных лиц. Это приводит к повышению риска развития инфекционных заболеваний, в том числе и тех, против которых разработаны эффективные вакцины. Так, S. Feldman и соавт. [2] показали, что у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) риск развития инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* тип В, в 6,7 раза выше, чем в общей популяции. Данные двух популяционных исследований, проведенных в европейских странах, указывают на более чем 10-кратное увеличение риска развития инвазивной пневмококковой инфекции у детей с ЗН [3,4]. Кроме того, у иммунокомпрометированных пациентов течение многих инфекций, эффективно профилактируемых вакцинацией (ветряная оспа, корь), может носить жизнеугрожающий характер [5, 6]. Следует подчеркнуть, что эти данные касаются пациентов, получающих противоопухолевую терапию. Тем не менее в настоящее время отсутствуют эпидемиологические данные о частоте развития профилактируемых вакцинацией инфекций у больных после окончания специального лечения. Особую группу составляют лица с анатомической или функциональной аспленией, имеющие пожизненный риск развития фульминант-

ного сепсиса, вызванного инкапсулированными бактериями, преимущественно *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. meningitidis* [7].

В основе нарушения иммунитета у пациентов с ЗН лежит как влияние самой опухоли на иммунную систему, что особенно очевидно при лейкозах и лимфомах, так и проводимая терапия. Часть больных лейкозами могут иметь гранулоцитопению в дебюте заболевания. Некоторые виды ЗН, такие как лейкозы и лимфома Ходжкина, могут влиять на функцию лимфоцитов, приводя к нарушению адаптивного иммунитета. Установлено, что общий уровень иммуноглобулинов и уровень антител против вакцинальных антигенов в дебюте заболевания у больных лейкозами находятся в пределах возрастной нормы [8, 9]. Это подчеркивает роль противоопухолевой терапии в генезе иммунной дисфункции.

Всех пациентов в зависимости от интенсивности проводимой противоопухолевой терапии можно разделить на тех, кто получает терапию стандартными дозами препаратов, и тех, кому проводится высокодозная терапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [10]. В настоящей статье будут рассмотрены вопросы вакцинации детей, получавших терапию стандартными дозами химиопрепаратов.

Необходимо подчеркнуть, что современные протоколы лечения детей с онкогематологическими и онкологическими заболеваниями являются риск-адаптированными, т.е. интенсивность лечения зависит от наличия или отсутствия определенных факторов риска. В связи с этим даже у больных с одним и тем же заболеванием интенсивность терапии может существенно отличаться в зависимости от биологического типа опухоли, распространенности заболевания и особенностей больного [11]. Выраженность и длительность нарушения иммунитета после проведения терапии стандартными дозами химиопрепаратов могут существенно варьировать в зависимости от использованных комбинаций препаратов и их кумулятивных доз. Особенно выраженное иммуносупрессивное действие оказывают циклофосфамид, аналоги пуриновых оснований (цитозин-арабинозид) и глюкокортикоиды, угнетающие функцию лимфоцитов [10]. Так, протоколы лечения больных ОЛЛ направлены на клетки лимфоидного ряда и могут существенно угнетать функцию лимфоцитов. Напротив, химиотерапевтические (ХТ) режимы, применяющиеся у больных с локализованными стадиями нефробластомы (винкристин, актиномицин D), практически не оказывают иммуносупрессивного эффекта. Влияние лучевой терапии на иммунную систему не столь очевидно и, вероятно, менее выражено по сравнению с ХТ [10]. Вместе с тем облучение селезенки может приводить к развитию функциональной гипосплении и асплении, что в свою очередь

повышает риск появления инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями [7]. Внедрение в современные протоколы лечения ЗН моноклональных антител, в частности ритуксимаба, направленного против В-лимфоцитов, по-видимому, может приводить к более длительному нарушению иммунной системы [12].

Нарушениям иммунитета у детей, получающих противоопухолевую терапию, посвящено большое число работ [13–18]. Наиболее изучены изменения иммунной системы у больных ОЛЛ, являющимся самым частым ЗН детского возраста. Показано, что в процессе терапии уровень В-клеток снижается, а увеличение их числа регистрируется через 1 мес от момента окончания терапии [13]. Противоопухолевая терапия также оказывает влияние на Т-лимфоциты, приводя к снижению как Т-хелперов (CD4⁺), так и Т-супрессоров (CD8⁺). Количественное и функциональное восстановление популяций В- и Т-лимфоцитов, как правило, наблюдается через 6 мес с момента окончания терапии. У отдельных пациентов данный период может удлиниться до 1 года [13, 14]. Уровень NK-клеток у больных ОЛЛ во время окончания терапии также ниже нормальных значений, однако через 1 мес от завершения специального лечения наблюдается нормализация данного показателя [15]. Уровень иммуноглобулинов в процессе терапии снижается, что особенно характерно для IgM и IgG₂, восстановление в большинстве случаев занимает 1 год. Следует отметить, что большинство исследований, оценивающих динамику восстановления иммунитета у больных ОЛЛ, было проведено до внедрения современных, более интенсивных программ терапии. В поздних публикациях показана возможность более длительного персистирования нарушений в системе иммунитета [16, 17]. Продемонстрирована корреляция между интенсивностью противоопухолевой терапии и степенью выраженности изменений в системе иммунитета [16]. Использование различных по степени интенсивности ветвей терапии при применении риск-адаптированных программ лечения также может влиять на кинетику реконституции иммунной системы. Так, Т. Ек и соавт. [16] показали, что большинство пациентов с ОЛЛ из группы риска, получавших наиболее интенсивную терапию, имели выраженные нарушения со стороны В- и Т-лимфоцитов и NK-клеток, сохраняющиеся через 6 мес с момента окончания терапии.

Работ, посвященных нарушениям иммунитета у больных после терапии по поводу солидных опухолей, существенно меньше. На небольшой группе пациентов с лимфомами и солидными опухолями показано, что уровень Т- и В-лимфоцитов возвращался к норме практически у всех больных через 12 мес от окончания терапии [18]. М.М. Mustafa и соавт. [17] на группе больных ОЛЛ, лимфомой Ходжкина и солидными опухолями продемонстри-

ровали персистирование нарушений по меньшей мере одной из исследованных функций иммунитета у 81% больных через 9—12 мес после окончания специального лечения. При этом не отмечалось корреляции вида ЗН с выраженностью нарушений в системе иммунитета. Было установлено, что у детей раннего возраста выраженность иммуносупрессии выше, чем у детей старшего возраста [17]. Влияние возраста продемонстрировано и в других исследованиях [19, 20].

Одним из последствий нарушения иммунитета у больных, получающих противоопухолевую терапию, является снижение концентрации специфических антител против вакцинальных антигенов ниже протективного уровня, что может являться отражением потери иммунологической памяти против инфекционных заболеваний. Это в свою очередь поднимает вопрос о необходимости проведения ревакцинации данной группы больных. Кроме того, следует помнить о том, что часть детей могут не завершить плановую программу вакцинации к моменту заболевания ЗН, что способно повлиять на уровень специфических антител [10]. Изучению снижения концентрации специфических антител против вакцинальных антигенов было посвящено большое число опубликованных исследований, преимущественно у больных ОЛЛ [8, 9, 19—29]. Однако уровень снижения антител существенно варьировал в работах разных авторов, приводя их порой к противоположным выводам. С.М. van Tilburg и соавт. [21] провели детальный анализ данной проблемы, используя результаты 8 исследований у больных ОЛЛ. После окончания ХТ доля пациентов, сохранивших протективный уровень антител против дифтерии, варьировала от 17 до 98%, против коклюша была равна 27—82%, столбняка — 20—98%, полиомиелита — 62—100%, *Haemophilus influenzae* тип В — 35—100%, паротита — 29—92%, кори — 29—60%, краснухи — 72—92%. Столь большие расхождения в результатах различных исследований могут быть объяснены несколькими причинами. Прежде всего, авторы использовали различные нормативы для определения понятия «протективный уровень». Следует отметить, что не для всех заболеваний выработаны стандарты, определяющие данное понятие. Лишь в 2 исследованиях оценивался уровень антител как до начала терапии, так и после ее окончания. При этом известно, что даже в группе здоровых детей уровень антител может существенно варьировать, в связи с чем необходимо проводить сравнение уровня антител не только с нормативами, но и с уровнем антител в группе контроля, состоящей из детей того же возраста. Кроме того, в некоторых исследованиях число включенных пациентов было относительно небольшим. Определенную роль могут играть различия в вакцинах, используемых в разных странах, и ответ на эти вакцины в разных популяциях [21].

В нескольких работах оценивался уровень антител до начала противоопухолевой терапии и после ее окончания. Так, на группе ранее вакцинированных детей, которым было проведено лечение по поводу ОЛЛ, было показано, что после окончания терапии 28 и 40% больных были лишены протективного уровня антител к вирусам краснухи и кори соответственно [20]. S. Feldman и соавт. [22] на группе пациентов с острыми лейкозами выявили, что уровень серопозитивности после окончания терапии снижался на 13% для кори, 18% — для паротита и 21% — для краснухи. В другом исследовании на большой группе детей с гемобластомами и солидными опухолями ($n=192$) было показано, что после окончания терапии потеря протективного уровня антител против гепатита В, кори, паротита, краснухи, столбняка и полиомиелита выявлялась у 52, 25, 21, 18, 13 и 8% больных соответственно [19].

Исследований, посвященных данной проблеме у детей исключительно с солидными опухолями, мало [23, 24]. Исследователи из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Мемориальный госпиталь Слоан-Кеттеринг) в США установили, что 71,2% (84 из 109) больных с саркомами мягких тканей и опухолями костей после окончания лечения были серонегативны хотя бы к одному из тестируемых инфекционных агентов, чаще всего к вирусу гепатита В (64%) [23]. Существенного снижения уровня антител к другим вирусам (корь, краснуха, паротит, ветряная оспа), описанного у больных ОЛЛ, не зафиксировано.

Рассматривая вопросы вакцинации детей, получающих или перенесших терапию по поводу ЗН, следует выделить 2 важных момента: эффективность и безопасность. В настоящее время очевидным представляется тот факт, что использование инактивированных вакцин у иммунокомпрометированных больных безопасно как на этапе специального лечения, так и после его окончания [30—32]. Основной причиной ограниченного использования данных вакцин на фоне проведения ХТ является уменьшение эффективности вакцинации, выражающееся в том, что не у всех пациентов вырабатывается протективный уровень антител [2, 33]. Например, вакцинация детей на фоне поддерживающей терапии ОЛЛ вакциной против *Haemophilus influenzae* тип В приводила к существенно меньшей частоте ответов и снижению концентрации антител [2]. Особенно выражен данный феномен при вакцинации на фоне более интенсивных фаз лечения [12]. Первичный ответ на вакцинацию может быть снижен в большей степени, чем ответ на повторное введение вакцины (ревакцинацию). Особое значение данный факт приобретает у детей первого года жизни. Тем не менее в ряде стран, в частности Великобритании и Австралии, дети, находящиеся в процессе активной противоопухо-

левой терапии, продолжают получать плановые профилактические прививки инактивированными вакцинами согласно национальному календарю [30, 31]. Иммунизация проводится пациентам в стабильном состоянии в отсутствие инфекционных и токсических осложнений и при ожидаемом стабильном состоянии в течение 3 нед [30]. Показано, что вероятность развития адекватного иммунного ответа после вакцинации выше у лиц с уровнем лимфоцитов $>1 \times 10^9/\text{л}$ [12]. В США рекомендовано завершить проведение вакцинации за 2 нед до начала ХТ. Введение инактивированных вакцин на этапе противоопухолевой терапии не противопоказано, но ввиду возможности развития неадекватного иммунного ответа их использования следует избегать [32]. В случае проведения вакцинации в течение 2 нед до начала терапии или во время нее пациенту показана ревакцинация после окончания специального лечения.

В ряде стран больным с ЗН, в особенности из группы высокого риска по развитию инвазивной пневмококковой инфекции (гемобластозы), рекомендовано проведение вакцинации от *S. pneumoniae* с момента установления диагноза ЗН и до начала специального лечения [31]. В США всем иммунокомпрометированным больным необходимо проведение вакцинации против инкапсулированных бактерий (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*) [34].

Высокая распространенность инфекции, вызванной вирусом гриппа у больных, страдающих онкологическими заболеваниями [35], нарушения тайминга терапии в случае развития заболевания, а также возможность тяжелого, порой фульминантного течения болезни являются обоснованием к проведению вакцинации против гриппа. Инактивированная трехвалентная вакцина против гриппа рекомендуется всем детям (начиная с 6-месячного возраста), получающим ХТ, и в течение 6 мес после окончания специального лечения [10, 12, 30, 31]. Вакцинацию осуществляют раз в год осенью, в дальнейшем она проводится согласно национальным рекомендациям. Показано, что иммунный ответ на вакцинацию у больных, получающих ХТ, ниже, чем у завершивших специальное лечение [36] и у здоровых детей [37]. Вместе с тем уровень ответа у детей, получающих поддерживающую терапию по поводу ОЛЛ или окончивших лечение в течение ближайших 6 мес, может достигать до 60–66% [37, 38].

Живые вакцины противопоказаны лицам, получающим ХТ [10, 12, 30–32]. Это связано с возможностью развития генерализованной и порой фатальной инфекции, вызванной вакцинальным штаммом микроорганизма у больных на фоне иммуносупрессии. К живым вакцинам, противопоказанным иммунокомпрометированным пациентам, относятся:

- БЦЖ;
- оральная полиомиелитная;
- против кори, эпидемического паротита и краснухи;
- оральная брюшнотифозная;
- против желтой лихорадки.

Отдельного обсуждения заслуживает живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы. Показано, что данная вакцина эффективна и безопасна при использовании у иммунокомпрометированных больных [39, 40]. Основным побочным эффектом, имеющим место у 50% пациентов, является развитие ветрянкоподобной сыпи примерно спустя 1 мес после вакцинации [39]. В подобных случаях назначается ацикловир. Сероконверсия отмечается у более чем 95% больных после двукратного введения вакцины [41]. Вакцинация больных приводит к уменьшению частоты встречаемости ветряной оспы и *herpes zoster*, а в случае развития инфекции, вызванной «диким» штаммом вируса, — к легкому течению заболевания [41]. Сегодня в США и Канаде данная вакцина разрешена к применению у детей, получающих поддерживающую терапию по поводу ОЛЛ [42, 43]. Условиями проведения вакцинации являются ремиссия сроком более 12 мес, число лимфоцитов $>1,2 \times 10^9/\text{л}$, возможность прерывания терапии на 1 нед до и 1 нед после вакцинации. Рекомендовано введение 2 доз вакцины с интервалом 1–3 мес [42]. Большинство экспертов сходятся во мнении, что использование данной вакцины возможно при условии наличия клинического протокола [12].

Рекомендации о сроках проведения вакцинации живыми вакцинами после окончания терапии по поводу ЗН различаются в разных странах, варьируя от 3 мес до 1 года [12]. Эксперты в США указывают на возможность начала вакцинации живыми вакцинами в сроки от 3 мес после окончания специального лечения при условии проведения тестов для оценки восстановления иммунной системы и возможности развития адекватного иммунного ответа на вакцинацию [43]. В Великобритании и Австралии живые вакцины вводят через 6 мес после окончания терапии [30, 31].

Одним из принципов, о которых нельзя забывать при осуществлении вакцинации живыми вакцинами, является соблюдение интервала между введением иммуноглобулинов и препаратов крови (если пациент их получает) и вакцинацией. В настоящее время, как уже отмечалось выше, интенсификация режимов поли-ХТ при лечении различных опухолей, использование специфических антител, направленных против антигенов на поверхности В-клеток (ритуксимаб), может приводить к существенной деплеции пула В-лимфоцитов, сопровождающейся уменьшением уровня иммуноглобулинов. В ряде случаев снижение уровня IgG требует проведения заместительной терапии

препаратами внутривенных иммуноглобулинов. Использование препаратов иммуноглобулинов может существенно уменьшать выработку антител после введения живых вакцин. Это же является причиной и разделения по времени трансфузий препаратов крови и вакцинации живыми вакцинами, поскольку часть препаратов крови содержит незначительные концентрации антител (табл. 1).

Важным является рассмотрение вопроса о вакцинации больных после окончания специального лечения. Обобщая данные литературы по этой проблеме, F. Fioredda и соавт. [44] выделяют следующие возможные подходы: полная повторная иммунизация; осуществление ревакцинации всем пациентам независимо от остаточного иммунитета; проведение серологических тестов для выявления уровня протективных антител и ревакцинация больных со сниженным уровнем антител; завершение плановой национальной программы вакцинации без выполнения серологических тестов. Сами авторы на основании собственного небольшого исследования приходят к выводу о возможности продолжения плановой вакцинации согласно национальному календарю профилактических прививок [25].

Принимая во внимание данные о снижении уровня антител к вакцинальным антигенам у части пациентов после окончания противоопухолевой терапии, большинство авторов указывают на необходимость проведения ревакцинации [8, 19, 20, 26]. Во многих странах ревакцинация больных после терапии стандартными дозами химиопрепаратов включена в национальные рекомендации по вакцинации [30, 31]. Эти рекомендации основываются на консенсусе экспертов. Так, в Австралии, в случае если первичная вакцинация не была завершена полностью, пациенту может быть продолжена вакцинация согласно национальному календарю профилактических прививок [31]. Ранее вакцинированным больным через 6 мес от окончания терапии проводится ревакцинация от дифтерии, столбняка, коклюша, краснухи, кори, паротита, полиомиелита (с использованием инактивированной вакцины), вирусного гепатита В, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тип В (у детей младше 5 лет или больных с асплениями). Через 6—8 нед показано определение уровня специфических антител против кори и краснухи с последующей дополнительной вакцинацией больных с неадекватным иммунным ответом [31].

В Великобритании спустя 6 мес с момента окончания терапии всем больным проводится

дополнительная ревакцинация от дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита (с использованием инактивированной вакцины), *Haemophilus influenzae* тип В, менингококка, краснухи, кори и паротита [30]. Последующая рутинная ревакцинация, включенная в национальный календарь профилактических прививок, не проводится, если она должна быть осуществлена в течение года от данной дополнительной ревакцинации. В случае если пациент ранее был вакцинирован БЦЖ и входит в группу риска по инфицированию туберкулезом (семейный контакт, эмигрант из страны с высоким уровнем заболеваемости), проводится проба Манту и ревакцинация подвергаются только больные с отрицательной пробой [30]. Определение уровня специфических антител как до, так и после ревакцинации не показано.

В недавнем исследовании была проведена оценка эффективности данного подхода на группе пациентов с острыми лейкозами [26]. Протективные уровни антител у больных оценивались до ревакцинации, через 2—4 нед и 12 мес после нее. До вакцинации протективные уровни антител регистрировались в 100% случаев к столбняку, в 87% — к *Haemophilus influenzae* тип В, в 71% — к кори, в 12% — к менингококку С и в 11% случаев — к 3 серотипам вируса полиомиелита. После ревакцинации протективные уровни антител составили 100% к столбняку, 93% — к *Haemophilus influenzae* тип В, 94% — к кори, 96% — к менингококку С, 85% — к 3 серотипам вируса полиомиелита. При этом у большинства больных протективные уровни антител персистировали по меньшей мере в течение 12 мес с момента ревакцинации.

Следует отметить, что с теоретических позиций ревакцинации должны подлежать пациенты с уровнем антител ниже протективного уровня к определенным вакцинальным антигенам [44]. На это указывают и другие авторы [8, 22, 23]. Тем не менее апологеты концепции ревакцинации

Таблица 1. Сроки между введением препаратов крови и иммуноглобулинов и вакцинацией живыми вакцинами по данным Американской академии педиатрии (с сокращениями) [43]

Препарат	Способ введения	Доза	Интервал, мес
Отмытые эритроциты	В/в	10 мл/кг	0
Эритроцитарная масса	В/в	10 мл/кг	5
Цельная кровь	В/в	10 мл/кг	6
Плазма, концентрат тромбоцитов	В/в	10 мл/кг	7
ВВИГ	В/в	400 мг/кг 1000 мг/кг	8 10
Нормальный человеческий ИГ	В/м		3—5

Примечание. ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно.

S.R. Patel и соавт. [10] подчеркивают, что рутинное определение уровня специфических протективных антител против вакцинальных штаммов и оценка иммунного ответа на ревакцинацию в общей практике не рекомендованы. Эта позиция обосновывается тем, что большинству пациентов требуется ревакцинация одной или несколькими вакцинами, для ряда заболеваний (коклюш) протективный уровень антител не определен, данные виды серологических тестов проводятся только в специальных лабораториях. Кроме того, нормативы «протективных» уровней антител получены на популяциях здоровых детей и, возможно, не применимы к больным с ЗН [10].

Данные о высокой эффективности ревакцинации после окончания ХТ, выявленные исследователями из Великобритании, подтверждаются результатами других авторов [19, 21]. Это указывает на сохранение иммунологической памяти, полученной в результате первичной вакцинации. Также установлено, что у небольшого числа больных адекватный иммунный ответ может не развиваться [20, 27]. А. Nilsson и соавт. [20] ревакцинировали детей, перенесших терапию по поводу ОЛЛ и лишившихся протективных уровней антител, против кори и краснухи. У 6 из 14 пациентов, повторно вакцинированных против кори, и у 3 из 11 ревакцинированных против краснухи ревакцинация не привела к выработке протективного уровня антител. Вероятность неадекватного иммунного ответа на ревакцинацию выше у больных, получавших более интенсивную терапию [28, 45].

Все эксперты сходятся во мнении о необходимости дополнительных исследований для выработки наиболее рациональной стратегии вакцинации/ревакцинации данного контингента больных, определения сроков и кратности ее проведения [27, 44]. Кроме того, исследований, оценивающих соотношение цена/эффективность различных подходов, к настоящему времени проведено не было. Опросы среди детских онкологов о практике вакцинации в странах, имеющих национальные рекомендации по вакцинации данной категории больных, показали, что не все специалисты придерживаются

предложенной стратегии вакцинации [46, 47].

Цель настоящей статьи — обобщение международного опыта вакцинации детей с ЗН. Вместе с тем нельзя не упомянуть о том, что проблемы вакцинации данной категории больных изучаются и отечественными авторами [48—50]. В ряде работ оценивалась возможность форсифицированной вакцинации детей с гемобластомами и солидными опухолями против гепатита В [48, 49]. Авторы подчеркивают важность раннего начала вакцинации до проведения противоопухолевой терапии. Особенностью данного метода является 4-кратное введение вакцины в сроки 0, 1, 2 и 6 мес. Показано, что у детей с солидными опухолями вакцинация на фоне проведения ХТ приводила к формированию протективного уровня антител в 50—94% случаев. Рассматриваются возможности сочетанного использования вакцины против гепатита В с различными иммуномодуляторами. С.В. Карпачева [50] оценивала уровень специфических антител к дифтерии и столбняку и эффективность ревакцинации у детей, имеющих в анамнезе солидные опухоли. У большинства детей, завершивших первичный курс иммунизации до выявления онкологического заболевания, на протяжении 5 лет и более сохранялись защитные уровни специфических антител против дифтерии (72%) и столбняка (87%). Ревакцинация проводилась у детей с длительностью ремиссии более 2 лет и была высокоэффективной.

Особую группу больных, требующую отдельного рассмотрения, составляют пациенты с функциональной и анатомической асплией. Селезенка является ключевым органом, вовлеченным в механизмы врожденного и приобретенного иммунитета. Нарушения функции селезенки проявляются уменьшенной продукцией антител к полисахаридным антигенам, снижением уровня IgM и пропердина. Дети, подвергшиеся спленэктомии или облучению селезенки (функциональная асплия), имеют высокий риск развития фульминантного сепсиса, вызванного инкапсулированными бактериями, преимущественно *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. meningitidis*. Мероприятия, направленные на предотвращение инфекций у данной категории больных, включают профилактический прием антибиотиков и вакцинацию [7, 51, 52].

Следует отметить, что асплия не является противопоказанием к проведению рутинной вакцинации согласно национальному календарю профилактических прививок, включая как живые, так и убитые вакцины [7, 51, 52]. Учитывая высокий риск развития инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, больным показана дополнительная вакцинация против *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. meningitidis*.

В случае проведения плановой спленэктомии вакцинация должна быть завершена за 2 нед до операции. График вакцинации указан в табл. 2.

Таблица 2. Вакцинация больных перед проведением спленэктомии [7]

Неделя	Вакцина
0	Конъюгированная против <i>H. influenzae</i> тип В
0	Конъюгированная пневмококковая
0	Конъюгированная менингококковая
2	Полисахаридная менингококковая
8	Конъюгированная пневмококковая
16	Полисахаридная пневмококковая

Следует отметить, что у детей до 2 лет полисахаридная пневмококковая вакцина не используется. У пациентов с лимфомой Ходжкина при наличии возможности вакцинация должна быть проведена за 7—10 дней до лечения, поскольку начало ХТ в более ранние сроки существенно уменьшает частоту иммунологического ответа [53]. Также желательно проведение ревакцинации через 3—5 лет [7]. Ряд авторов на основании данных, полученных у взрослых пациентов, рекомендуют определять уровень специфических антипневмококковых антител через 1 мес после вакцинации. У пациентов с неадекватным ответом на вакцинацию ревакцинация признана неэффективной, в данной группе больных необходимо проведение других профилактических мероприятий [54].

Серонегативным больным с асплинией показаны вакцинация против ветряной оспы и ежегодная вакцинация против гриппа [7].

Необходимо помнить о том, что у небольшой группы больных ЗН могут развиваться на фоне существующего первичного иммунодефицита. В этом случае необходимо придерживаться рекомендаций по вакцинации детей, страдающих первичными иммунодефицитными состояниями.

В связи с вопросом о вакцинации иммунокомпрометированных больных нельзя не упомянуть и о вакцинации лиц, находящихся с ними в тесном

контакте (родители, сиблинги). Члены семьи должны иметь законченный график вакцинации. Кроме того, рекомендуется ежегодная вакцинация членов семьи инактивированной вакциной против гриппа. Необходимо помнить о том, что живая оральная полиомиелитная вакцина противопоказана не только детям, которым проводится ХТ, но и всем лицам, находящимся в близком контакте с ребенком (сиблингам, другим членам семьи). Это обусловлено возможностью инфицирования иммунокомпрометированного больного вакцинальным штаммом полиомиелита. При проведении вакцинации оральной вакциной члены семьи, подвергнутые вакцинации, должны быть отделены от пациента на срок 4—6 нед. В случае невозможности подобного разделения необходимо тщательное мытье рук, соблюдение правил личной гигиены и использование различных туалетов [12, 30, 55]. Разрабатываются подходы профилактики инфицирования иммунокомпрометированных больных вирусом *varicella zoster* путем вакцинации серонегативных членов семей [56, 57].

Таким образом, в настоящий момент вопрос о проведении вакцинации детей, перенесших ЗН, в нашей стране остается открытым и требует дальнейшего обсуждения медицинским сообществом. Решением данной проблемы является создание национальной программы вакцинации детей, перенесших ЗН.

Л и т е р а т у р а

- Gatta G., Capocaccia R., Stiller C. et al.; EUROCARE Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROCARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3742—51.
- Feldman S., Gigliotti F., Shenep J.L. et al. Risk of *Haemophilus influenzae* type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1990;161(5):926—31.
- Meisel R., Toschke M., Heiligensetzer C. et al. Increased risk for invasive pneumococcal disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007;137:457—60.
- Hjuler T., Wohlfahrt J., Staum K.M. et al. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases. *Pediatrics* 2008;122:26—32.
- Arvin A.M. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13(1):12—21.
- Kaplan L.J., Daum R.S., Smaron M. et al. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992;267:1237—41.
- Price V.E., Dutta S., Blanchette V.S. et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(5):597—603.
- Reinhardt D., Houliara K., Pekrun A. et al. Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine-preventable diseases in children treated for cancer. *Scand J Infect Dis* 2003;35(11—12):851—7.
- Ercan T.E., Soykan L.Y., Apak H. et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(5):273—7.
- Patel S.R., Chisholm J.C., Heath P.T. Vaccinations in children treated with standard-dose cancer therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(1):169—86.
- Chisholm J.C. Reimmunization after therapy for childhood cancer. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):643—5.
- Allen U.D. Immunizations for children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(7 Suppl):1102—8.
- Alanko S., Pelliniemi T.T., Salmi T.T. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992;69(6):1481—6.
- Alanko S., Salmi T.T., Pelliniemi T.T. Recovery of blood T-cell subsets after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11(3):281—92.
- Alanko S., Salmi T.T., Pelliniemi T.T. Recovery of natural killer cells after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia and solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1995;24(6):373—8.
- Ek T., Mellander L., Andersson B., Abrahamsson J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(5):461—8.
- Mustafa M.M., Buchanan G.R., Winick N.J. et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(5):451—7.
- Alanko S., Pelliniemi T.T., Salmi T.T. Recovery of blood lymphocytes and serum immunoglobulins after treatment of solid tumors in children. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11(1):33—45.
- Zignol M., Peracchi M., Tridello G. et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 2004;101:635—41.
- Nilsson A., De Milito A., Engström P. et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002;109(6):91.

21. Van Tilburg C.M., Sanders E.A., Rovers M.M. et al. Loss of antibodies and response to (re-) vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia* 2006;20(10):1717–22.
22. Feldman S., Andrew M., Norris B. et al. Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunised children treated for acute leukaemia. *Clin Infect Dis* 1998;27:388–90.
23. Yu J., Chou A.J., Lennox A. et al. Loss of antibody titers and effectiveness of revaccination in post-chemotherapy pediatric sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(5):656–60.
24. Schuller E., Förster-Waldl E., Slavic I., Maurer W. Immunity against vaccine-preventable potentially neurotropic diseases in children treated for malignant brain tumours with HIT-91 chemo- and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2004;40(2):236–44.
25. Fioredda F., Plebani A., Hanau G. et al. Re-immunisation schedule in leukaemic children after intensive chemotherapy: a possible strategy. *Eur J Haematol* 2005;74:20–3.
26. Patel S.R., Ortin M., Cohen B.J. et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):635–42.
27. Calaminus G., Hense B., Laws H.J. et al. Diphtheria (D) and tetanus (T) antibody values in children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) after treatment according to Co-ALL 05/92. *Klin Pediatr* 2007;219(6):355–60.
28. Ek T., Mellander L., Hahn-Zoric M., Abrahamsson J. Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to diphtheria, tetanus, and Haemophilus influenzae type b. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(11):727–34.
29. Cheng F.W., Leung T.F., Chan P.K. et al. Humoral immune response after post-chemotherapy booster diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):248–53.
30. Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunisation of the immunocompromised child, best practice statement. United Kingdom: Royal College of Paediatrics and Child Health, 2002.
31. Australian immunisation handbook. Draft 9th edition 2009, NHMRC. Available from: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-home> [access 07.01. 2009].
32. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep* 1993;42(RR-4):1–18.
33. Hovi L., Valle M., Siimes M.A. et al. Impaired response to hepatitis B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(11):931–5.
34. Kroger A.T., Atkinson W.L., Marcuse E.K., Pickering L.K.; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-15):1–48.
35. Cooksley C.D., Avritscher E.B., Bekele B.N. et al. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer* 2005;104(3):618–28.
36. Matsuzaki A., Suminoe A., Koga Y. et al. Immune response after influenza vaccination in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(6):831–7.
37. Porter C.C., Edwards K.M., Zhu Y., Frangoul H. Immune responses to influenza immunization in children receiving maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(1):36–40.
38. Chisholm J.C., Devine T., Charlett A. et al. Response to influenza immunisation during treatment for cancer. *Arch Dis Child* 2001;84(6):496–500.
39. LaRussa P., Steinberg S., Gershon A.A. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 3):320–3.
40. Leung T.F., Li C.K., Hung E.C. et al. Immunogenicity of a two-dose regime of varicella vaccine in children with cancers. *Eur J Haematol* 2004;72(5):353–7.
41. Levin M.J. Varicella vaccination of immunocompromised children. *J Infect Dis* 2008;197(Suppl 2):200–6.
42. National Advisory Committee on Immunization, Health Canada. Canadian Immunization Guide 7th edition 2006 www.naci.gc.ca. [access 07.01. 2009].
43. American Academy of Pediatrics. Immunization in Special Clinical Circumstances. In: Pickering L.K., Baker C.J., Long S.S., McMillan J.A., eds. Red book: 2006 report of the committee on infectious diseases, 27th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
44. Fioredda F., Cavillo M., Banov L. et al. Immunization after the elective end of antineoplastic chemotherapy in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):165–8.
45. Ridgway D., Wolff L.J., Deforest A. Immunization response varies with intensity of acute lymphoblastic leukemia therapy. *Am J Dis Child* 1991;145(8):887–91.
46. Mahajan A., English M.W., Jenney M.E. et al. Survey of immunization practices in the United Kingdom during and following completion of anti-cancer chemotherapy in children. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:270–1.
47. Crawford N.W., Heath J.A., Buttery J.P. Immunisation practice of paediatric oncologists: An Australasian survey. *J Paediatr Child Health* 2007;43:593–6.
48. Шамшева О.В., Осипова М.А., Поляков В.Г. Форсифицированная вакцинация против гепатита В детей со злокачественными опухолями. *Детс инфекц* 2003;4:10–3.
49. Осипова М.А. Форсифицированная вакцинация против гепатита В детей с солидными злокачественными опухолями на фоне полихимиотерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
50. Карпачева С.В. Вакцинация против дифтерии и столбняка детей, имеющих в анамнезе солидные опухоли. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
51. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. *BMJ* 1996;312(7028):430–4.
52. Castagnola E., Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenism or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol* 2003;71(5):319–26.
53. Hastings C. Immunization. In: Altman A.J. ed. Supportive care of children with cancer: current therapy and guidelines from the Children's Oncology Group, 3rd ed. The Johns Hopkins University Press, 2004. p. 13–24.
54. Cherif H., Landgren O., Konradsen H.B. et al. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 2006;24(1):75–81.
55. Golden E., Beach B., Hastings C. The pediatrician and medical care of the child with cancer. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(6):1319–38.
56. Timitilli A., Bertoluzzo L., Micalizzi C. et al. Anti-varicella-zoster vaccination in contacts of children receiving antineoplastic chemotherapy: a prospective pilot study. *Infez Med* 2008;16(3):144–7.
57. Kappagoda C., Shaw P., Burgess M. et al. Varicella vaccine in non-immune household contacts of children with cancer or leukaemia. *J Paediatr Child Health* 1999;35(4):341–5.

От редакции

Предлагаемый протокол разработан специалистами ведущих центров, где наблюдаются пациенты с болезнью Гоше, и представлен для ознакомления с данной патологией гематологов и онкологов, так как типичные проявления этой наследственной ферментопатии (цитопении, гепато- и спленомегалия, поражение костей) неспецифичны и требуют проведения дифференциальной диагностики со многими онкогематологическими заболеваниями.

Современная лабораторная диагностика болезни Гоше хорошо отработана, а заместительная ферментная терапия (ЗФТ) кардинально изменила тактику ведения больных и прогноз заболевания. Своевременное назначение лечения предотвращает развитие болезни или приводит к регрессу многих (но не всех) клинических проявлений. С 2008 г. ЗФТ предоставляется государством бесплатно в рамках программы «семи нозологий».

Дефицит информации, касающейся диагностики и лечения болезни Гоше, нередко является причиной диагностических ошибок и позднего начала ЗФТ, что компрометирует ее эффективность.

Предложения и вопросы по публикуемому материалу направлять **Лукиной Елене Алексеевне** по адресу: 125167, Москва, Новый Зыковский пр., 4

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Тел/факс. 612-09-23

E-mail: lukina@blood.ru

ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ: Москва, 2009 г.

Е.А. Лукина¹, О.С. Гундобина², Е.Ю. Захарова³, Н.А. Финогенова⁴, Л.Я. Фетисова⁵

¹Гематологический научный центр РАМН; ²ГУ Научный центр здоровья детей РАМН; ³Лаборатория наследственных болезней и обмена; ⁴Федеральный научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития; ⁵Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ:**ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ**

Болезнь Гоше (МКБ 10 — E75.5) — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности β-глюкоцереброзидазы — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма. Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. Р.С.Е. Gaucher, который идентифицировал патоморфичные для данного заболевания клетки — макрофаги, накапливающие липиды, позднее названные клетками Гоше.

Эпидемиология

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев ашкенази частота заболевания достигает 1:450.

Этиология и патогенез

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на 1-й хромосоме. Присутствие 2 мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) ассоциируется со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению не утилизи-

рованных липидов в цитоплазме макрофагов. Следствием функциональной перегрузки макрофагов являются: 1) образование характерных клеток Гоше, имеющих размеры от 20 до 100 мкм, небольшое, смещенное к периферии ядро с плотным хроматином и обильную цитоплазму с типичным — «сморщенным» или полосатым — видом; 2) аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного числа макрофагов, что проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов; 3) нарушение многих физиологических функций макрофагов, в том числе регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы.

Классификация

В соответствии с наличием и особенностями вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) выделяют 3 типа болезни Гоше:

- тип I — характеризуется отсутствием неврологических проявлений;
- тип II (острый нейронпатический) — встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, ведущим к летальному исходу — больные редко доживают до возраста 2 лет;

- тип III (хронический нейронопатический) — объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические проявления болезни Гоше:

- спленомегалия;
- гепатомегалия;
- цитопении;
- поражение костей.

Спленомегалия — увеличение объема селезенки свыше нормального, который составляет 0,2% от массы тела в килограммах. Размеры селезенки могут варьировать от 5 до 80-кратного увеличения по сравнению с нормой.

Гепатомегалия — увеличение объема печени в >1,25 раза свыше нормального, который составляет 2,5% от массы тела в килограммах. Объем печени обычно увеличивается в 2—4 раза. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) могут выявляться очаговые поражения печени, которые, предположительно, являются следствием ишемии и фиброза в этих зонах. Функция печени, как правило, не страдает, однако у 30—50% больных отмечается небольшое повышение сывороточных трансаминаз, обычно до 2 норм, изредка — до 7—8 норм.

Тромбоцитопения проявляется спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек или длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств. Позднее развиваются *анемия и нейтропения*.

Поражение костей варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей («колбы Эрленмейера») до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартрозов и необратимых ортопедических дефектов, требующих оперативного лечения (эндопротезирования суставов). Поражение костей может проявляться хроническими болями, патологическими переломами или рецидивирующими «костными кризами» — эпизодами сильнейших оссалгий, сопровождающихся лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), имитирующими картину остеомиелита. В тяжелых случаях наблюдается разрушение тел позвонков с последующими компрессионными переломами и образованием углового горба.

Симптомы поражения ЦНС присутствуют только при нейронопатических типах болезни Гоше у детей (типы II и III) и могут включать глазодвигательную апраксию или сходящееся косоглазие, атаксию, потерю интеллекта, нарушения чувствительности.

Поражение легких встречается у 1—2% больных, преимущественно спленэктомированных,

и проявляется как интерстициальное поражение легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии.

Тип I является наиболее частым клиническим вариантом болезни Гоше и встречается как у детей, так и взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания варьирует от 30 до 40 лет. Спектр клинических проявлений очень широкий: на одном конце «бессимптомные» пациенты (10—25% всех больных), на другом — больные с тяжелым течением: массивной гепато- и спленомегалией, глубокой анемией и тромбоцитопенией, выраженным истощением и развитием тяжелых, жизненно опасных осложнений (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с наличием или без поражения костей. У детей наблюдается отставание в физическом и половом развитии; характерна своеобразная гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов.

При болезни Гоше II типа основные симптомы появляются в первые 6 мес жизни. На ранних стадиях заболевания отмечаются мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность с характерной ретракцией шеи и сгибанием конечностей, глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазм и дисфагия. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра головного мозга. На поздних стадиях развиваются тонико-клонические судорожные приступы, которые обычно резистентны к противосудорожной терапии. Заболевание приводит к летальному исходу на 1—2-м году жизни ребенка.

При болезни Гоше III типа неврологические симптомы возникают позднее, как правило, в возрасте 6—15 лет. Характерным симптомом служит парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом. Могут наблюдаться миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, появляются и прогрессируют экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции. Иногда отмечаются мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с болезнью Гоше III

типа может достигать 12—17 лет, в единичных случаях — 30—40 лет.

Диагностика

Диагноз болезни Гоше следует предположить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей.

Биохимический анализ активности кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови является основой современной диагностики болезни Гоше. Диагноз подтверждается при снижении активности фермента <30% от нормального значения. Степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течения заболевания. Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, служит значительное повышение активности хитотриозидазы в сыворотке крови.

Молекулярный анализ для выявления 2 мутантных аллелей гена глюкоцереброзидазы позволяет верифицировать диагноз болезни Гоше.

Морфологическое исследование костного мозга способствует выявлению характерных диагностических элементов — многочисленных клеток Гоше и одновременно исключению диагноза гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Изредка единичные клетки с аналогичной морфологией (гошеподобные) могут встречаться при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например при хроническом миелолейкозе и лимфопролиферативных заболеваниях.

Рентгенография костей скелета необходима для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных костей («колбы Эрленмейера»), очагами остеолитического, остеосклероза и остеонекроза.

Денситометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются более чувствительными методами и позволяют диагностировать поражение костей (osteopenia, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

УЗИ и компьютерная томография (КТ) печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии.

Лечение

Цели лечения:

- устранение болевого синдрома, нормализация самочувствия больных;
- регресс или ослабление цитопенического синдрома;

- сокращение размеров селезенки и печени;
- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов (печень, легкие, почки).

Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглуцераза, Церезим). Показаниями к началу заместительной терапии служат: детский возраст, цитопения, клинические и рентгенологические признаки поражения костей, значительная сплено- и гепатомегалия, симптомы поражения легких и других органов. У детей ЗФТ начинают в стационаре.

Содержимое каждого флакона Церезима растворяют водой для инъекций и аккуратно перемешивают, не допуская образования пузырьков. Весь приготовленный раствор собирают в одном флаконе и разводят в 0,9% растворе натрия хлорида для внутривенных (в/в) инъекций до общего объема 150—200 мл. Препарат вводится в/в капельно в течение 1,5—2 ч; частота введения — 1 раз в 14 дней. Не следует использовать Церезим одновременно с другими лекарственными средствами.

Церезим обычно хорошо переносится. Изредка отмечаются побочные реакции в виде тошноты, рвоты, диареи, головной боли, головокружений, повышения температуры тела, кожных высыпаний. Симптомы повышенной чувствительности развиваются приблизительно у 3% больных и проявляются в виде генерализованного зуда, «приливов», ангионевротического отека, одышки и бронхоспазма. Возможно появление дискомфорта, зуда, жжения, отека в месте венопункции.

У взрослых больных с I типом болезни Гоше начальная доза имиглуцеразы составляет 30 ЕД/кг на 1 введение (60 ЕД/кг/мес). Препарат вводится в/в капельно 1 раз в 2 нед. В отдельных случаях (тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей; поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонального синдрома) доза имиглуцеразы может быть повышена до 60 ЕД/кг на 1 введение (120 ЕД/кг/мес). После достижения поставленных целей лечения у взрослых доза имиглуцеразы постепенно снижается до поддерживающей — 15—30 ЕД/кг/мес (пожизненно).

У детей с болезнью Гоше начальная доза имиглуцеразы составляет:

- при I типе заболевания, протекающего без поражения трубчатых костей скелета, — 30 ЕД/кг на 1 введение (60 ЕД/кг/мес);
- при I типе заболевания, протекающего с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей), — 60 ЕД/кг на 1 введение (120

ЕД/кг/мес);

- при III типе заболевания — 120 ЕД/кг на 1 введение (240 ЕД/кг/мес).

При болезни Гоше II типа ЗФТ не эффективна.

Прогноз

При болезни Гоше I типа прогноз благоприятный в случае своевременного назначения ЗФТ. При развитии необратимых повреждений костно-суставной системы показано ортопедическое лечение. При поражении жизненно важных внутренних органов прогноз определяется степенью дисфункции пораженных органов и развитием осложнений (например, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией; дыхательная недостаточность у больных с поражением легких).

Ошибки и необоснованные назначения

Проведение спленэктомии. У больных с неясной гепатоспленомегалией и цитопенией в качестве дифференциального диагноза следует рассматривать болезнь Гоше и проводить биохимический анализ активности β -глюкоцереброзидазы до принятия решения о необходимости спленэктомии.

Повторные пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки) при доказанном диагнозе болезни Гоше не нужны.

Крайне опасно *оперативное лечение «костных кризов»*, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита.

Противопоказано *назначение кортикостероидов* с целью купирования цитопенического синдрома.

Не обосновано *назначение препаратов железа* больным с развернутой картиной болезни Гоше, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления».

Обследование пациентов с болезнью Гоше

1. Первичное обследование:

- 1) общетерапевтический сбор анамнеза и жалоб;
- 2) клинический осмотр;
- 3) лабораторные исследования;
- 4) инструментальное обследование;
- 5) дополнительные исследования — по показаниям.

1. При сборе анамнеза и жалоб обратить внимание на наличие:

- предшествующей спленэктомии (полной или частичной);
- болей в костях и суставах; давность, характер и локализацию болей, наличие в прошлом переломов костей;
- проявлений спонтанного геморрагического синдрома или геморрагических осложнений при оперативных вмешательствах;
- анемических жалоб, симптомов гиперметаболического состояния (субфебрилитет, потеря массы тела);

- семейного анамнеза (наличие спленэктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер).

2. Общетерапевтический осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома, наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы.

3. Лабораторные исследования:

- **энзимодиагностика** — определение активности кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови или в культивируемых фибробластах, полученных из биоптата кожи;
- **молекулярный анализ** на наличие мутаций гена глюкоцереброзидазы;
- **морфологический анализ костного мозга** (стерильная пункция и/или трепанобиопсия костного мозга), у взрослых — обязателен для исключения опухолевых и неопухолевых заболеваний системы крови; у детей — по показаниям;
- **общий анализ крови и мочи;**
- **биохимический анализ крови**, в том числе
 - рутинные показатели сыворотки крови: билирубин общий и прямой, трансаминазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, глюкоза, общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов;
 - суррогатные маркеры активности болезни Гоше (хитотриозидаза сыворотки, ферритин сыворотки);
 - сывороточные показатели метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин);
 - сывороточные показатели содержания витамина В₁₂ и фолатов (у взрослых);
- **исследование коагулограммы** (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов);
- **определение сывороточных маркеров вирусов гепатитов В и С (HBsAg и анти-HCV);**
- **иммунохимическое исследование белков сыворотки крови** с определением иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов.

4. Инструментальное обследование:

- регистрация электрокардиограммы (ЭКГ);
- УЗИ органов брюшной полости и почек;
- доплеровское исследование сосудов портальной системы;
- рентгенография органов грудной клетки;
- рентгенография бедренных костей, тазобе-

- ренных суставов и пояснично-крестцового отдела позвоночника (боковая проекция);
- РТ бедренных костей (Т1 и Т2);
- МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов (см³);
- денситометрия костей скелета (стандарт — поясничный позвонок и шейка бедренной кости).

5. Дополнительные исследования:

- доплер-эхокардиография — у спленэктомированных больных;
- эзофагогастродуоденоскопия — при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии;
- рентгенография других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах;
- осмотр ортопеда, окулиста, невролога, гинеколога.

II. Исследования, необходимые для контроля за течением болезни Гоше и оценки эффективности ЗФТ (представлены в табл. 1).

1. Общепрактический осмотр (см. выше).

2. Лабораторные исследования:

- общий анализ крови и мочи;
- рутинные биохимические показатели сыворотки крови (билирубин общий и прямой, трансаминазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, глюкоза, общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов);
- суррогатные маркеры активности болезни Гоше (хитотриозидаза сыворотки, ферритин сыворотки);

- сывороточные показатели метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин) и содержания витамина В₁₂ и фолатов.

3. Инструментальное обследование:

- регистрация ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости и почек;
- рентгенография пораженных участков скелета (бедренных костей или других отделов скелета);
- МРТ бедренных костей;
- МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов (см³);
- денситометрия костей скелета (стандарт — поясничные позвонки и шейка бедренной кости).

4. Дополнительные исследования — по показаниям:

- морфологический анализ костного мозга — при подозрении на развитие гемобластоза или миелодисплазии;
- исследование коагулограммы (АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов) — при необходимости оперативных вмешательств или наличии немотивированного геморрагического синдрома;
- определение сывороточных маркеров вирусов гепатитов В и С (HBsAg и анти-HCV) — при наличии признаков дисфункции печени;
- иммунохимическое исследование белков сыворотки крови с определением иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов — для контроля за динамикой гипергаммаглобулинемии и парапротеинемии;

Таблица 1. Схема мониторинга взрослых пациентов с болезнью Гоше

Показатель	Больные, не получающие ЗФТ	Цели лечения		Больные, получающие ЗФТ		В период изменения дозы или развития клинических осложнений
	12 мес	не достигнуты	достигнуты Каждые 3—6 мес	12 мес	12—24 мес	
Осмотр	X		X		X	X
Анализ крови	X		X		X	X
Биохимия	X		X		X	X
Хитотриозидаза	X		X		X	X
Обмен железа + В ₁₂		X		X	X	X
Объем селезенки (МРТ или КТ)		X		X	X	X
Объем печени		X		X	X	X
МРТ бедренной кости		X		X	X	X
Рентгенография костей		X		X	X	X
Денситометрия костей		X		X	X	X

Таблица 2. Схема мониторинга детей с болезнью Гоше

Показатель	Больные, не получающие ЗФТ		1-й год наблюдения		Больные, получающие ЗФТ		После года наблюдения		В период изменения дозы или развития клинических осложнений	
	12 мес	1 мес	3—4 мес	Каждые 6 мес	3—4 мес	6 мес	12 мес			
Осмотр гематолога	X	X			X				X	
Анализ крови	X	X			X				X	
Биохимический анализ крови	X	X				X			X	
Хитотриозидаза	X		X			X			X	
Обмен железа + В ₁₂	X		X			X			X	
Объем селезенки (МРТ или КТ)	X		X			X			X	
Объем печени	X		X			X			X	
МРТ бедренной кости	X						X		X	
Рентгенография костей	X					X — при очагах деструкции	X		X	
Денситометрия костей	X						X — чаще по показаниям		X	

- доплер-эхокардиография — у спленэктомированных больных;
- эзофагогастродуоденоскопия — по показаниям (при наличии диспепсии или признаков портальной гипертензии);
- рентгенография других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах;
- осмотр ортопеда, окулиста, невропатолога, гинеколога.

Особенности мониторинга болезни Гоше у детей

Контроль течения болезни Гоше у детей проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (ICGG).

Клинический осмотр педиатром 1 раз в 14 дней — перед каждым введением Церезима.

Мониторинг детей с болезнью Гоше на фоне ЗФТ представлен в табл. 2.

Рекомендуемая литература

1. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М., 2005. с. 20—2.
2. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. Т. 2. М.: Ньюдиамед, 2003. с. 202—5.
3. Brady R.O., Kanfer J.N., Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides: evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher disease. Biochem Biophys Res Commun 1965;18:221—5.
4. Di Rocco M., Giona F., Carubbi F.

- et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. Haematologica 2008;93: 1211—8.
5. Gaucher disease. Ed. A.H. Futerman and A. Zimran, 2007. Taylor & Francis Group, LLC.
6. Lee R.E. The pathology of Gaucher disease. Prog Clin Biol Res 1982;95: 177—217.
7. Mistry P.K. Gaucher disease: a model

- for modern management of a genetic disease. J Hepatol 1999;30:1—5.
8. Poll L.W, Terk M.R. Skeletal aspects of Gaucher disease. Br J Radiol 2002;75(Suppl 1):1—42.
9. Zimran A., Kay A., Beutler E. et al. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. Medicine 1992;71:337—53.
10. Weinreb N.J. Type I Gaucher disease in elderly patients. Gaucher Clin Perspect 1999;7(2):1—8.

Уважаемая редакция!

Статья Е.К. Егоровой и соавт. «Первичные лимфатические опухоли костей: описание двух случаев и обзор литературы» [1] вызывает неподдельный интерес, так как данная локализация злокачественных лимфом является действительно не очень частой как у взрослых, так и у детей. Тем не менее, при прочтении данной статьи возникают некоторые вопросы: например, почему автор приводит в качестве актуальной стратификацию опухолей по локализации, которая на самом деле имеет уже историческое значение, поскольку давно не является основанием для терапевтических подходов. Как известно, более современные классификации основаны на гистогенетической принадлежности опухолей. Традиционно лимфомы относятся к опухолям гемопоэтической и лимфоидной ткани с предполагаемым системным характером поражения, что и обуславливает в первую очередь назначение полихимиотерапии. Вопрос вызывает и целесообразность применения отдельной классификации по М.Л. Островскому (1986) — 4 группы. Появление новых очагов через 6 мес после первичного диагноза при проведении лечения обычно трактуется как рецидив заболевания, а современные терапевтические подходы при IV стадии заболевания одинаковы. Следующий вопрос возникает по поводу рентгенологической характеристики поражений: прогностическое значение периостальной реакции тоже имеет большое историческое значение, учитывая такие известные факторы риска, как гистологический вариант опухоли, возраст более 60 лет, повышение уровня лактатдегидрогеназы и ответ на терапию? В отношении гистологических вариантов автор описывает преимущественное выявление инфильтрации средними и мелкими клетками, одновременно указывая на 80% частоту встречаемости диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы у таких пациентов. Указанное наличие веретенообразных клеток в ткани лимфоидной опухоли — это, как правило, фибробласты, которые не являются патогномоничными при лимфоме. Что касается иммуногистохимического исследования, то автор, видимо случайно, приводит в качестве В-клеточных маркеров CD5, CD7, CD15, CD30. Известно,

что DLBCL в 10% случаев экспрессируют CD5, однако нужно заметить, что они при этом не имеют экспрессии циклина D, что позволяет дифференцировать их с лимфомами мантийной зоны [2–4].

В качестве примера приведены 2 истории болезни пациентов с лимфомами костей. Хотелось бы уточнить иммуногистохимическое происхождение клеток опухоли в обоих случаях, так как не совсем ясно, какие из найденных клеток (крупные, мелкие, средние) несут те или иные маркеры и что, собственно, является субстратом опухоли. Что касается тактики ведения данных пациентов, то хотелось бы услышать концепцию терапии в том и другом случае, так как стадии (по А.И. Воробьеву и М.Д. Бриллиант) и возраст были различны, а значит, и прогноз, вероятно, тоже. Каковы были планы ведения второго пациента в возрасте 68 лет и чем они отличались от ведения первого? Также интересно было бы узнать мнение автора о значении проведения лучевой терапии (дозы, показания) у таких больных.

Данная статья, несомненно, представляет интерес с точки зрения обсуждения подходов к диагностике и лечению лимфом с поражением костей скелета, что, соответственно, и вызывает желание обсудить ее с авторами.

Н.В. Мякова

Корреспонденция:

Н.В. Мякова, докт. мед. наук, зав. отделением онкогематологии, Российская детская клиническая больница, Москва, Ленинский просп., 117. E-mail: nmiakova@mail.ru

Литература

1. Егорова Е.К., Габеева Н.Г., Мамонов В.Е. и др. Первичные лимфатические опухоли костей: описание двух случаев и обзор литературы. Онкогематология 2008;(4):5–11.
2. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues, 2001, IARC Press
3. Williams Hematology, 6th ed, 2000, McGraw-Hill Professional.
4. Wintrobe's Clinical Hematology, 11th ed, 2003, Lippincott Williams & Wilkins Publishers.

Объявление конкурса на соискание премии Фрица Ламперта

Приз Фрица Ламперта является совместной германо-российской научной премией в области исследований по детской гематологии и онкологии, на которую могут претендовать авторы клинических или фундаментальных научных работ. Премия в размере **10 000 Евро** будет присваиваться ежегодно фондом TRANSAID (ТРАН-СЭЙД), основанным в пользу больных раком детей в г. Кобленц, Германия.

В 2009 г. этот приз будет вручен на съезде Германского общества детских онкологов, который состоится 20–21 ноября. Награды будет удостоена научная работа в области клинических или лабораторных исследований, опубликованная или оформленная как монография в 2008 г. Претендентом может выступать и коллектив авторов одной работы. Также на конкурс принимают-

ся статьи, опубликованные в центральных отечественных или зарубежных журналах.

Заявления с приложением послужного списка заявителя (Curriculum Vitae) и самого научного труда представляются на немецком или английском языке в 5 экземплярах до 31 мая 2009 г. по адресу:

**TRANSAID - Stiftung für
krebskranke Kinder**

Löhrstrasse 113

D-56068 Koblenz

Телефон: +49 (0) 261 / 13 30 98 - 0

Телефакс: +49 (0) 261 / 13 30 98 - 12

E-Mail: info@trans-aid.de

Координация в Москве: проф., докт.

мед. наук А.Г. Румянцев;

**Федеральный научно-клинический центр
детской гематологии, онкологии и им-
мунологии**

Отбор работ осуществляется экспертной комиссией из 5 человек с привлечением немецких и российских специалистов.

Приз Фрица Ламперта-2008

Премия впервые была вручена в июне 2008 г. проф., докт. мед. наук А.И. Карачунскому и соавт. (Москва) за работу: «Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia»*, опубликованную в журнале «Leukemia». Терапевтическое исследование охватывало более 800 пациентов из 10 центров РФ. В тесной кооперации с клиникой Шарите (Берлин) в исследовании было показано, что 70% выживаемость, соответствующая западным стандартам, возможна при применении умеренной химиотерапии.

* Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. Leukemia 2008;22:1144.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

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

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

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

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

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

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

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

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

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

4. Иллюстративный материал:

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

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

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

5. Единицы измерения даются в системе СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

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

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

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

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

Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте на адрес редакции: **abv@abvpress.ru** с обязательным указанием названия журнала или на адрес журнала: **oncohem@niidgr.ru**



С уверенностью

на многие дни, месяцы, годы

 **гливек®**
иматиниб

Мишень-молекула. Цель-возвращение к жизни.

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Беспрецедентная
эффективность
после 42 месяцев
терапии

Стойкие ответы,
частота которых
со временем
возрастает

Улучшение ответа
при оптимизации
доз

Хорошая
переносимость
при длительном
применении

Удобный
пероральный
прием

Полную информацию
о препарате
можно получить
в ООО «Новартис Фарма»:
115035 Москва,
ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270
Факс: (495) 967 1268
www.novartis.ru



Альянс

НОВАЯ ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ

Оптимизация лечения больных Рh-позитивным
хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ)

