

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Терапия рецидивирующих
и рефрактерных форм
множественной миеломы**

**Лечение зрелоклеточных В-клеточных
неходжкинских лимфом у детей
с использованием комбинированной
иммунохимиотерапии**

**Проточная цитометрия в мониторинге
минимальной остаточной болезни**

4

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ

Гамунекс®-С



иммуноглобулин человека
нормальный 100 мг/мл

- Высокая концентрация препарата Гамунекс®-С позволяет в 2 раза снизить нагрузку объемом по сравнению с 5% внутривенными иммуноглобулинами ²
- Гамунекс®-С обладает оптимальными свойствами, что позволяет повысить безопасность терапии у пациентов с сопутствующими заболеваниями ^{2,3}
- Гамунекс®-С значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичными иммунодефицитами (частота подтвержденных инфекций в год: 0,18).⁴ У пациентов, не получающих внутривенные иммуноглобулины, частота серьезных инфекций в год ≥ 4 ⁷
- Гамунекс®-С обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его длительное сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. У 94% пациентов сохранялся уровень тромбоцитов 50×10^9 /л к 23-му дню ^{5 *}
- Гамунекс®-С обеспечивает выраженный и длительный клинический эффект при терапии хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии ⁶

Краткая инструкция по препарату Гамунекс®-С

(Иммуноглобулин человека нормальный, очищенный хроматографически)

Лекарственная форма и состав: раствор для инфузий, 10%

В 1 мл содержится: иммуноглобулин человека нормальный (100 мг), глицин (15 мг), вода для инъекций (до 1 мл).

Показания к применению:

- Первичный гуморальный иммунодефицит (врожденная агаммаглобулинемия, общий вариабельный иммунодефицит, иммунодефицит с гиперпродукцией Ig M, связанный с X-хромосомой, синдром Вискотта - Олдрича, и тяжелые комбинированные иммунодефициты);

- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП);

- Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП)

Противопоказания: Анафилактические или тяжелые системные реакции на введение иммуноглобулина человека. Больные с тяжелым селективным дефицитом IgA (сывороточные IgA < 0,05 г/л), при наличии антител к иммуноглобулину А, могут получать Гамунекс®-С с исключительными мерами предосторожности в виду риска развития немедленной реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию.

Схема применения и дозировки: рекомендуется вводить Гамунекс®-С вначале со скоростью 0,01 мл/кг/мин в течение первых 30 мин. При хорошей переносимости скорость может быть постепенно увеличена максимально до 0,08 мл/кг/мин. При возникновении нежелательных явлений, скорость может быть уменьшена или инфузию прерывают до исчезновения симптомов с последующим возобновлением со скоростью, оптимальной для больного.

Больным с повышенным риском развития почечной дисфункции может быть рекомендовано снижение количества вводимого препарата в единицу времени менее чем 0,08 мл/кг/мин. Содержимое флаконов может быть соединено в асептических условиях в стерильные пакеты и использовано в пределах 8 ч после объединения.

При первичных гуморальных иммунодефицитах разовая доза 300 - 600 мг/кг. Дозы должны быть индивидуализированы с учетом интервалов между инфузиями (3 или 4 недели).

При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре в суммарной дозе 2 г/кг, разделенной на две дозы по 1 г/кг, вводимых в два последовательных дня или на 5 доз по 0,4 г/кг в течение 5 последовательных дней. Если после введения одной из двух доз по 1 г/кг наблюдается адекватное увеличение тромбоцитов к 24 ч, вторую дозу можно не вводить. Применение единовременной дозы 1 г/кг не рекомендуется обезвоженным больным.

При хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии начальная суммарная доза 2 г/кг, которая вводится в 2 или 4 последовательных дня. Поддерживающая суммарная доза препарата составляет 1 г/кг, которая вводится одномоментно или в течение 2-х последовательных дней по 0,5 г/кг. Интервал между дозами составляет 3 недели. Продолжительность лечения определяется течением заболевания.

При трансплантации костного мозга клинические испытания Гамунекс®-С не проводились, однако данные, полученные с аналогом этого препарата Гамимун, свидетельствуют о целесообразности применения Гамунекс®-С у взрослых больных при трансплантации костного мозга. Рекомендуемая доза у лиц старше 20 лет составляет 500 мг/кг, вводят за 7 и 2 дня до трансплантации и затем еженедельно в течение 3 мес. При ВИЧ-инфекции у детей клинические испытания Гамунекс®-С у ВИЧ-инфицированных детей не проводились, однако аналог Гамунекс®-С, Гамимун, рекомендован в дозе 400 мг/кг. Препарат вводят с интервалами 28 суток.

Меры предосторожности: Имеются данные о том, что внутривенное введение иммуноглобулина человека может привести к дисфункции почек, острой почечной недостаточности, осмотическому нефрозу и смерти. К пациентам, предрасположенным к острой почечной недостаточности, относятся больные с любой степенью почечной недостаточности в анамнезе, сахарным диабетом, лица старше 65 лет, со сниженным объемом выделения мочи, сепсисом, параротеинемией или больные, получающие известные нефротоксические лекарства. У этих больных внутривенные иммуноглобулины должны применяться в минимальных дозах и с минимальной скоростью введения.

Побочное действие: При введении препарата Гамунекс®-С могут развиваться те же реакции, что и после внутримышечного или внутривенного введения других препаратов иммуноглобулина человека: рвота, тошнота, крапивница, беспокойство, приливы, одышка, боли в животе, миалгия, артралгия, головокружение, обмороч, озноб, лихорадка, головная боль, очень редко сыпь. Указанные реакции имеют связь со скоростью введения препарата, поэтому следует строго соблюдать рекомендации по его применению. У лиц с заболеваниями почек введение препарата может привести к развитию почечной недостаточности. К редким и очень редким побочным реакциям относятся: бронхоспазм, цианоз, дисфункция печени, гипоксемия, отек легких, судороги, тромбоэмболии, тремор, диспноэ, гипотензия, пирексия, гемолиз, положительный прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса), боли в спине и животе, асептический менингит, анафилактические реакции.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Гамунекс®-С не совместим с солевыми растворами. При необходимости может быть разведен 5% водным раствором сахаразы. Не проводилось определение совместимости или взаимодействия Гамунекс®-С с другими лекарствами. Рекомендуется вводить Гамунекс®-С, используя самостоятельную систему, не смешивая его с другими жидкостями или лекарствами.

Форма выпуска: во флаконах по 10 мл, 25 мл, 50 мл, 100 мл или 200 мл.

Условия хранения/транспортировки: При температуре 2-8°С. Не замораживать.

Срок годности - 36 месяцев. Возможно хранение препарата при температуре до 25°С в течение 6 месяцев в любое время на протяжении 36-месячного срока годности, после чего препарат необходимо немедленно использовать или выбросить.

Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению лекарственного препарата, предоставляемой компанией-производителем. Претензии направлять по адресу: ЗАО «Р-Фарм», 123154, г.Москва, ул.Берзарина д.19, корпус 1. Тел.:+7-495-956-79-37, факс: +7-495-956-79-38. E-mail: info@rpharm.ru, safety@rpharm.ru

* - Было разрешено применять кортикостероиды в период с 7-го по 23-й день.

Литература: 1. Государственный реестр лекарственных средств 2015; 2. Gelfand E. W. Differences between IGIV products: Impact on clinical outcome. International Immunopharmacology. 2006; 6(4):592 - 599; 3. Siegel J. Safety considerations in IGIV utilization. International Immunopharmacology 2006; 6 (4): 523-7; 4. Roifman C.M., Schroeder H., Berger M., et al, and the IGIV-C in PID Study Group. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-C, 10% replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. International Immunopharmacology 2003;3:1325-1333; 5. Bussel J.B., Eldor A., Kelton J.G., et al, and the IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. Thromb. Haemost. 2004;91:771-778; 6. Hughes R.A.C., Donofrio P., Biri V., et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate/chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized Placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2008; 7: 136-44; 7. FDA. Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of IVIG as replacement therapy for humoral PID. Guidance for Industry. 2008.



Р-ФАРМ
Иновационные
технологии
здоровья

**ЗАО «Р-Фарм», 123154, Москва,
ул. Берзарина д.19, корпус 1.
тел: +7-495-956-79-37
факс: +7-495-956-79-38**

GRIFOLS

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.



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

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

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.oncohematology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Самочатова Елена Владимировна, заслуженный врач России, д.м.н., профессор, заведующая отделом клинических исследований ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Пушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий отделом кооперированных исследований в гематологии/онкологии подростков и взрослых ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Румянцева Юлия Васильевна, д.м.н., заведующая отделом исследования лимфолиферативных заболеваний ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ПОМОШНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Петрова Галина Дмитриевна, младший научный сотрудник отделения интенсивной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

4 '15
ТОМ 10

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Редактор В.Е. Ефремова
Корректор В.А. Наумкина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Барычева, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2015. Том 10.
№ 4. 1–72
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167
Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Фабрика Печати»
Тираж 3000 экз.

www.oncohematology.abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, врач-гематолог высшей квалификационной категории (Минск, Республика Беларусь)

Голенков Анатолий Константинович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», главный гематолог Московской области (Москва, Россия)

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Криволапов Юрий Александрович, д.м.н., профессор, член палаты патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, заведующий патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии Клиники им. Э.Э. Эйхвальда ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., заместитель генерального директора по науке и инновациям — директор НИИ гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., руководитель дневного стационара городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник Гематологического центра ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко», главный гематолог госпиталя (Москва, Россия)

Усс Анатолий Леонидович, д.м.н., профессор, главный гематолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, член Комитета по трансплантологии Совета Европы и Европейской группы по трансплантации костного мозга, руководитель Республиканского центра гематологии и трансплантации костного мозга (Минск, Республика Беларусь)

Фечина Лариса Геннадиевна, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы № 1, руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний онкологического центра «Alta Bates» (Калифорния, США)

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отделения редких заболеваний, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лейкозов и патологии эритронов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» Минздрава России на базе ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Россиев Виктор Анатольевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий гематологическим отделением Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина (Самара, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный специалист детский гематолог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ГБОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобрнауки России (Москва, Россия)

Талалаев Александр Гаврилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница», главный детский патологоанатом г. Москвы (Москва, Россия)

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2006, journal "Oncohematology" was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.oncohematology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Samochatova Elena V., Honored Doctor of the Russian Federation, MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department in Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Afanasiev Boris V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Haematology, Transfusion and Transplantation at Acad. I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Ptushkin Vadim V., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician for hematology of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Health Care Department; Head of Department of Cooperated Research in Adolescents/Adults Hematology/Oncology in Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Rumyantseva Yulia V., MD, PhD, Head of Department of Lymphoproliferative Diseases Studies in Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

ASSISTANT TO EXECUTIVE SECRETARY

Petrova Galina D., Junior Research Fellow in Department of Intensive Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

FOUNDED IN 2005

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editor V.E. Efremova
Proofreader V.A. Naumkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Barycheva, 8-965-319-10-53,
alla@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (PIH No. ФС77-36928 dated 21 July 2009).

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Onkogematologiya".

The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Onkogematologiya. 2015.
Volume 10. No 4. 1-72
© PH "ABV-Press", 2015
Pressa Rossii catalogue index:
42167
Printed at the Tver Printing Factory

3,000 copies

www.oncohematology.abvpress.ru

4 Vol. 10
'15

EDITORIAL BOARD

Aleynikova Olga V., Associate Member of the National Academy of Science of the Republic of Belarus, Professor, Director of Republican Research and Medical Center for Oncology, Hematology and Immunology, Physician of the Highest Qualification Grade (Minsk, Republic of Belarus)

Golenkov Anatoly K., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of Department of Clinical Hematology and Immune Therapy in N.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Chief Hematologist of Moscow Region (Moscow, Russia)

Karachunsky Alexander I., MD, PhD, professor, Deputy General Director – Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krivolapov Yuri A., MD, PhD, Professor, Member of Pathologists Panel of European Lymphomas Research Group, Member of European Bone Marrow Research Group, Head of Anatomico-Pathological Department of Clinical Molecular Morphology of E.E. Eichwald Clinics, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Mendeleva Larisa P., MD, PhD, Deputy General Director for Science and Innovation – Director of the Research Institute of Hematology and Transplantation of Hematology Research Center of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Myakova Natalya V., MD, PhD, Professor, Head of Oncohematology Department of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikitin Evgeny A., MD, PhD, Head of the Day Hospital in Hematology Center of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Health Care Department (Moscow, Russia)

Parovichnikova Elena N., MD, PhD, Head of Department of Chemotherapy of Hematological Malignancy, Hematopoiesis Depression and Bone Marrow Transplantation in Hematology Research Center of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rukavitsyn Oleg A., MD, PhD, Professor, Head of Hematology Center of N.N. Burdenko General Military Clinical Hospital, Chief Hematologist of the Hospital (Moscow, Russia)

Uss Anatoly L., MD, PhD, Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus, Member of Transplantology Committee of the Council of Europe and European Bone Marrow Transplantation Group, Head of Republican Center for Hematology and Bone Marrow Transplantation (Minsk, Republic of Belarus)

Fechina Larisa G., Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Regional Children's Clinical Hospital № 1, Head of Center of Children's Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Kryjanovsky Oleg I., MD, PhD, Director of Malignant Hematology Program Comprehensive Cancer Center “Alta Bates” Summit Medical Center (Berkeley, CA, USA)

Lukina Elena A., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department of Rare Diseases, Leading Researcher of the Department of Leukemia Chemotherapy and Erythron Pathology in Hematology Research Center of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Professor, Head of Oncology Department of Russian Medical Postgraduate Academy of Ministry of Health of Russia on the basis of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rossiev Viktor A., MD, PhD, Highest Grade Doctor, Head of Hematology Department in M.I. Kalinin Samara Regional Clinical Hospital (Samara, Russia)

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, General Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia; Chief Pediatric Hematologist of Ministry of Health of Russia; Board Member of the Union of Pediatricians of Russia (Moscow, Russia)

Roumiantsev Sergey A., MD, PhD, professor, Deputy General Director – Director of School of Molecular and Experimental Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of Ministry of Health of Russia; Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University) of Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Talalaev Alexander G., MD, PhD, Professor, Head of Pathology Department in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia based in Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Chief Children's Pathologist of Moscow (Moscow, Russia)



АЦЕЛЛБИЯ®

ритуксимаб



BIOCAD
Biopharmaceutical Company

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А  biocad@biocad.ru 
Телефон: +7 (812) 380 49 33  www.biocad.ru 

КЛЮЧЕВОЙ
КОМПОНЕНТ ТЕРАПИИ
CD20+ НХЛ И ХЛЛ

ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- Т.А. Митина, А.К. Голенков, Е.В. Трифонова, Е.В. Катаева, Л.Л. Высоцкая, Ю.Б. Черных, С.Г. Захаров, К.А. Белоусов, А.В. Караулов*
Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона при лечении пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой. 8
- Н.В. Смирнова, Н.В. Мякова, М.Б. Белогурова, О.В. Рыскаль, О.Е. Никонова, Г.Р. Шаропова, А.С. Федорова, Н.А. Григорьева, А.В. Шамардина, Н.И. Пономарева, Д.С. Абрамов, Д.М. Коновалов, М.Э. Дубровина, А.А. Масчан, Е.В. Самочатова*
Лечение зрелоклеточных В-клеточных неходжкинских лимфом с использованием комбинированной иммунохимиотерапии: возможности оптимизации терапевтической стратегии 15
- Б.Т. Джумабаева, Л.С. Бирюкова, Е.П. Голицына, В.А. Варшавский, У.Л. Джулакян, Л.С. Рощина*
Гломерулонефрит, ассоциированный с В-клеточной лимфомой маргинальной зоны: клиническая, патоморфологическая характеристика поражения почек и лечение (клинические случаи). 25
- У.Л. Джулакян, В.Н. Двирный, Л.П. Менделеева*
Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с выраженной плазмоклеточной дифференцировкой: вариант опухоли из клеток Мотта? 34
- Г.Д. Петрова, Т.З. Чернявская, Н.В. Горбунова, В.Н. Кострыкина, В.А. Доронин, К.Н. Мелкова*
Эффективность липэгфилграстима при нейтропении, индуцированной химиотерапией. 38

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- А.М. Попов, Т.Ю. Вержбицкая, Г.А. Цаур, А.Г. Солодовников, О.Р. Аракаев, О.В. Стренева, О.П. Хлебникова, Е.В. Шориков, Л.И. Савельев, С.Н. Лагойко, Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский, Л.Г. Фечина*
Применение проточной цитометрии для определения минимальной остаточной болезни у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих терапию по протоколам со сниженной интенсивностью. 44
- В.А. Мисюрин, А.В. Мисюрин, А.Е. Мисюрина, Ю.П. Финашутина, М.А. Барышникова, О.С. Бурова, С.К. Кравченко*
Ацеллбия® и Мабтера® распознают CD20-положительные клетки с одинаковой эффективностью. 56
- Н.В. Минеева, И.А. Пашкова, И.И. Кробинец, Е.А. Сысоева*
Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов (обзор литературы). 60

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Материалы XII российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» 66**

НЕКРОЛОГ

- Памяти профессора Гюнтера Шеллонга 71**

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: DIAGNOSIS, TREATMENT, SUPPORTIVE CARE

- T.A. Mitina, A.K. Golenkov, E.V. Trifonova, E.V. Kataeva, L.L. Vysotskaya, Yu.B. Chernykh, S.G. Zakharov, K.A. Belousov, A.V. Karaulov*
Efficacy of lenalidomide, bortezomib, and prednisolone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. 8
- N.V. Smirnova, N.V. Myakova, M.B. Belogurova, O.V. Ryskal, O.E. Nikonova, G.R. Sharapova, A.S. Fedorova, N.A. Grigorieva, A.V. Shamardina, N.I. Ponomareva, D.S. Abramov, D.M. Konovalov, M.E. Dubrovina, A.A. Maschan, E.V. Samochatova*
Treatment of B-cells non-Hodgkin lymphomas with combined immunochemotherapy: ability to treatment optimization 15
- B.T. Dzhumabaeva, L.S. Birukova, E.P. Golitsyna, V.A. Varshavskiy, U.L. Julhakyán, L.S. Roshchina*
Glomerulonephritis associated with marginal zone B-cell lymphoma: clinical, pathological characteristics of renal injury and treatment (clinical cases) 25
- U.L. Julhakyán, V.N. Dvirnyk, L.P. Mendeleeva*
Splenic B-cell marginal zone lymphoma with marked plasmocytic differentiation: tumor variant from Mott cells? 34
- G.D. Petrova, T.Z. Chernyavskaya, N.V. Gorbunova, V.N. Kostyrykina, V.A. Doronin, K.N. Melkova*
Lipegfilgrastim in patients with chemotherapy-induced neutropenia 38

BASIC RESEARCH

- A.M. Popov, T. Yu. Verzhbitskaya, G.A. Tsaury, A.G. Solodovnikov, O.R. Arakaev, O.V. Strenева, O.P. Khlebnikova, E.V. Shorikov, L.I. Saveliev, S.N. Lagoiko, Yu.V. Rummyantseva, A.I. Karachunsky, L.G. Fechina*
Flow cytometric minimal residual disease monitoring in children with acute lymphoblastic leukemia treated by regimens with reduced intensity. 44
- V.A. Misyurin, A.V. Misyurin, A.E. Misyurina, Yu.P. Finashutina, M.A. Baryshnikova, O.S. Burova, S.K. Kravchenko*
Acellbia® and Mabtera® are recognize CD20-positive cells with equal efficiency. 56
- N.V. Mineeva, I.A. Pashkova, I.I. Krobinets, E.A. Sysoeva*
Allosensibilisation to erythrocyte antigens (literature review) 60

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

- Proceedings of the XII Russian Conference with international participation “Malignant Lymphomas” 66**

OBITUARY

- In memory of Professor Günter Schellong. 71**

Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона при лечении пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой

Т.А. Митина¹, А.К. Голенков¹, Е.В. Трифонова¹, Е.В. Катаева¹, Л.Л. Высоцкая¹,
Ю.Б. Черных¹, С.Г. Захаров¹, К.А. Белоусов¹, А.В. Караулов²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Татьяна Алексеевна Митина mi_69@inbox.ru

В исследование включены 49 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (ММ), медиана возраста – 55 лет (28–81 год). Статус по шкале Карновского ≥ 50 % диагностировали у 31 (63,3 %), < 50 % – у 18 (36,7 %), II стадию по Дьюри–Сальмону – у 2 (4 %), а стадию III – у 47 (96 %). Рецидив обнаружили у 25 (51,0 %), рефрактерность – у 24 (49,0 %) пациентов, из них с первичной резистентностью – 14 (28,6 %). Ранее проведенная терапия включала бортезомибсодержащие программы у всех пациентов в сочетании с талидомидом и аутологичной трансплантацией стволовых клеток (8,1 %). К моменту начала исследования терапия 1-й линии была проведена 30,6 %, 2-й – 36,7 %, ≥ 3 -й – 24,4 % пациентов. Леналидомид в предшествующем лечении не использовали. Медиана времени от момента постановки диагноза составила 38,1 (5–114) мес. У всех включенных в исследование пациентов показатели скорости клубочковой фильтрации были выше 50 мл/мин.

Пациентов лечили по оригинальной программе, включающей леналидомид (ревлимид), бортезомиб (велкейд) и преднизолон (РВП). Леналидомид назначали в дозе 25 мг внутрь с 1-го по 14-й дни, бортезомиб – 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни, преднизолон – 60 мг/м² с 1-го по 4-й дни курса. Продолжительность цикла индукционного лечения составляла 48 дней, количество циклов индукции – 7. Всем больным назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 250–375 мг/сут. Включение пациентов происходило с августа 2010 г. по декабрь 2013 г. Непосредственные результаты оценивали по рекомендациям International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma; отдаленные результаты: длительность ответа на терапию, выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ) – по Каплану–Майеру с использованием статистических программ Biostat. Токсичность оценивали по критериям Национального института рака США (версия 3.0).

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 21,6 мес. После завершения 7 циклов РВП-терапии полный ответ (ПО) получен у 1 (2 %), очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – у 4 (8 %), частичный ответ (ЧО) – у 26 (53 %), малый ответ (МО) – у 2 (4 %), стабилизация заболевания – у 8 (16,3 %), прогрессирование заболевания – у 8 (16,3 %) больных. Объективный ответ, включающий ПО + ОХЧО + ЧО, зарегистрировали у 31 (63,1 %); объективный ответ, содержащий МО, – у 33 (67,1 %). Медиана длительности ответа на терапию составила 10,69 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,6–10,73); медиана ВБП – 22,77 мес (95 % ДИ 22,74–22,8); медиана выживаемости при РВП-терапии – 31,9 мес (95 % ДИ 31,88–31,94); медиана ОВ от момента постановки диагноза – 82,02 мес (95 % ДИ 82,00–82,03).

Гематологическая токсичность включала нейтропению II–III степени у 2 (4,1 %), тромбоцитопению 3–4-й группы – у 2 (4,1 %), анемию (гемоглобин < 80 г/л) – у 7 (14,3 %) больных. Уменьшение дозировки препаратов в РВП-комбинации потребовалось у 6 пациентов: в 5 случаях бортезомиб назначили в дозе 1 мг/м² на 6-м и 7-м циклах терапии в связи с полинейропатией и в 1 наблюдении дозу преднизолона уменьшили до 50 мг/м² с 5-го по 7-й циклы из-за возникающего беспокойства и тревоги. Из проявлений негематологической токсичности следует отметить пневмонию у 4 (8,17 %), Herpes Zoster – у 2 (4,1 %), диарею – у 5 (10,2 %), аритмии – у 2 (4,1 %), полинейропатию II–III степени – у 5 (10,2 %) больных. У 1 (2 %) пациента диагностировали тромбоэмболию легочной артерии. Предложенная программа РВП показала свою эффективность во 2-й линии терапии ММ, ее использование в клинической практике позволяет решить в настоящее время проблему лечения рецидивирующей/резистентной к бортезомибсодержащим программам ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, ревлимид, бортезомиб, леналидомид, преднизолон, резистентность, рецидив

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-8-14

Efficacy of lenalidomide, bortezomib, and prednisolone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma

T.A. Mitina¹, A.K. Golenkov¹, E.V. Trifonova¹, E.V. Kataeva¹, L.L. Vysotskaya¹, Yu.B. Chernykh¹,
S.G. Zakharov¹, K.A. Belousov¹, A.V. Karaulov²

¹V.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8 Build. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

49 patients aged 28 to 81 years old (median age of 55 years old) with relapsed or refractory multiple myeloma (MM) were enrolled in the study. The relapse was diagnosed in 25 (51 %) patients, the refractory disease was determined in 24 (49 %) patients (including pri-

mary refractory disease in 14 (28.6 %) patients). The prior therapy for all patients included bortezomib-based treatment in combination with thalidomide and autologous stem cell transplantation (8.1 %). Lenalidomide had not been used in the previous therapeutic regimens. All patients were given the original treatment regimen, which included lenalidomide, bortezomib, and prednisolone (RVP). The therapy was made up of seven induction cycles with each one lasting for 48 days. Length of courses was 14 days. After seven cycles of RVP therapy were over, such results were achieved: complete response (CR) in 1 (2 %) patient; very good partial response (VGPR) in 4 (8 %) patients; partial response (PR) in 26 (53 %) patients; minimal response (MR) in 2 (4 %) patients; stable disease (SD) in 8 (16.3 %) patients, and progressive disease (PD) in 8 (16.3 %) patients. The objective response rate, including CR+VGPR+PR, was obtained in 31 (63.1 %) patients. The objective response rate, including MR, was seen in 33 (67.1 %) patients. Hematological and non-hematological toxicities were moderate. Taking into account the above, the RVP therapeutic regimen has demonstrated its efficacy as a second-line therapy for MM, and its clinical use can solve the problem of relapsed/refractory to bortezomib-based regimens MM management.

Key words: multiple myeloma, revlimid, bortezomib, lenalidomide, prednisolone, refractory, relapse

Введение

В настоящее время арсенал противоопухолевых препаратов для лечения множественной миеломы (ММ) пополнился новыми лекарственными средствами, такими как ингибитор протеасом бортезомиб, иммуномодуляторы талидомид и леналидомид, а также препараты следующего поколения — карфилзомиб и помалидомид. Их эффективность изучали в клинических исследованиях с участием пациентов, рецидивирующих или резистентных к предшествующей противоопухолевой терапии. Применение бортезомиба или его комбинаций с алкераном и антрациклинами во 2-й и последующих линиях терапии давало хорошие непосредственные и отдаленные результаты [1, 2]. Проблема лечения ММ усложнилась, когда участились случаи рецидивирующей/резистентной к бортезомибсодержащим программам ММ, что потребовало применения новых препаратов.

Наши исследования, касающиеся изучения эффективности программы ВМП (бортезомиб (велкейд) + алкеран (мелфалан) + преднизолон) у пациентов с впервые выявленной ММ, показали, что при прогрессии или рецидиве заболевания возобновление программы ВМП в режиме противорецидивной индукции также может быть эффективно. При этом медиана общей выживаемости (ОВ) от момента постановки первичного диагноза составляла 82 мес [3].

В последнее время стали публиковаться работы об эффективности бортезомиба, леналидомида и дексаметазона при рецидивирующей/резистентной к бортезомибсодержащим программам ММ [4, 5].

Как правило, изучению эффективности комбинаций новых противоопухолевых препаратов в клинических исследованиях предшествует их фармакодинамическая оценка в культурах опухолевых клеток *in vitro*. Доклинические исследования показали, что при комбинировании леналидомида, бортезомиба и преднизолона возникает синергизм их противоопухолевого действия на клетки ММ [6, 7]. Эти результаты послужили основанием для изучения клинической эффективности данной комбинации препаратов в программе лечения резистентной или рецидивирующей ММ [4]. Названная комбинация показала хорошую активность в 1-й линии терапии ММ [8–13], а также во 2-й и по-

следующих линиях, причем при резистентной и рецидивирующей ММ комбинация леналидомид + велкейд + дексаметазон была более эффективна, чем леналидомид + дексаметазон или велкейд + дексаметазон. Леналидомид можно заменить талидомидом [14–17].

Мы провели собственное исследование, чтобы оценить клиническую эффективность 3-компонентной комбинации препаратов — леналидомид (ревлиמיד) + бортезомиб (велкейд) + преднизолон (РВП) — у пациентов с ММ, рецидивирующей или резистентной к бортезомибсодержащим программам лечения.

Предварительно мы изучили фармакодинамические характеристики данной комбинации в клинических условиях на основании иммунологического мониторинга свободных легких цепей (ОСЛЦ) иммуноглобулинов сыворотки крови в процессе курса РВП-терапии [18]. Известно, что период полураспада свободных легких цепей в организме человека составляет от 2 до 4 ч [19]. Следовательно, через 4 ч после достижения максимальной концентрации в плазме и взаимодействия с опухолевыми клетками можно зафиксировать падение концентрации ОСЛЦ в крови пациента.

Наши исследования показали, что после внутривенного введения 1,3 мг/м² бортезомиба, приема внутрь 25 мг леналидомида и 60 мг/м² преднизолона через 24 ч медиана концентрации ОСЛЦ у рецидивирующих и резистентных к предшествующей химиотерапии пациентов снижалась на 28 %. Более значительное снижение медианы концентрации ОСЛЦ происходило на 14-й день курса — на 62 %. Из 16 пациентов фармакодинамическая эффективность в реальном времени была зафиксирована у 7 (44 %) по критерию снижения ОСЛЦ ≥ 60 %. На основании этого мы сделали вывод, что данная комбинация препаратов, реализованная в 14-дневном курсе лечения, эффективна и может быть использована в дальнейших клинических исследованиях [18].

Материалы и методы

В проведенном проспективном одноцентровом клиническом исследовании II фазы изучали эффективность и безопасность программы с применением леналидомида, бортезомиба и преднизолона у 49 пациентов с ММ, резистентной или рецидивирующей на предшествующей линии химиотерапии.

В исследование включили 49 пациентов (табл. 1) с рецидивирующей или рефрактерной ММ. Медиана возраста больных составила 55 лет (28–81 год). Статус по шкале Карновского ≥ 50 % диагностировали у 31 (63,3 %), < 50 % – у 18 (36,7 %), II стадию по Дьюри–Сальмону – у 2 (4 %), III стадию – у 47 (96 %). Рецидив диагностирован у 25 (51 %), рефрактерность – у 24 (49 %) пациентов (вместе с первичной резистентностью у 14 (28,6 %)). Предшествующая терапия включала бортезомибсодержащие программы у всех пациентов в сочетании с талидомидом и аутологичной трансплантацией стволовых клеток (аутоТСК) (8,1 %). К моменту начала исследования терапия 1-й линии была проведена у 30,6 %, 2-й – у 36,7 %, ≥ 3 -й – у 24,4 % пациентов. Леналидомид в предшествующем лечении не использовали. Медиана времени от момента постановки диагноза составила 38,1 (5–114) мес.

Таблица 1. Характеристика пациентов (набор пациентов проводился с 08.2010 по 12.2013)

Показатель	Значение
Число пациентов, <i>n</i>	49
Медиана возраста, лет	55,3 (28–81)
Пол	Мужчины – 28; женщины – 21
Миелома (иммунохимический тип), <i>n</i> (%)	Гл – 5 (10,2 %); Гк – 31 (63,2 %); Ал – 1 (2 %); Ак – 7 (14,2 %); ВЛ – 5 (10,2 %)
Стадия (по Дьюри–Сальмону), <i>n</i> (%)	II – 2 (4 %), III – 47 (96 %)
Двигательная активность по шкале Карновского, <i>n</i> (%)	≥ 50 % – 31 (63,3 %); < 50 % – 18 (36,7 %)
Статус заболевания, <i>n</i> (%)	Рецидив – 25 (51 %); рефрактерность 24 (49 %)
Среднее время до начала терапии РВП, мес	38,1 (5–114)
Предшествующая терапия, <i>n</i> (%)	1-я линия – 15 (30,6 %), из них 14 – с первичной резистентностью; 2-я линия – 18 (36,7 %), из них 9 – с рефрактерным рецидивом; 3-я линия и более – 12 (24,4 %); аутоТСК – 4 (8,1 %)
Курсы предшествующей терапии	VMP; Vei; VCP; PAD; VD; M-2; VMPT; аутоТСК

Наше одноцентровое проспективное клиническое исследование включено в план научных исследований МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, все пациенты подписали информированное согласие.

Включение пациентов происходило с августа 2010 г. по декабрь 2013 г. Оценку результатов осуществляли по категориям непосредственных результатов [20]: частичный ответ (ЧО), очень хороший частичный ответ (ОХЧО), полный ответ (ПО); а также отдаленных резуль-

татов: длительность ответа на терапию, выживаемость без прогрессирования (ВБП), ОВ (на РВП-терапии и от момента постановки диагноза) – по Каплану–Майеру с использованием статистических программ Biostat. Токсичность оценивали по критериям Национального института рака США (версия 3.0).

Программа лечения включала леналидомид, бортезомиб и преднизолон (РВП). Леналидомид назначали в дозе 25 мг внутрь с 1-го по 14-й дни, бортезомиб – 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8, 11-й дни, преднизолон – 60 мг/м² с 1-го по 4-й дни курса. Продолжительность цикла индукционного лечения составляла 48 дней, число циклов индукции – 7. После завершения 7-циклового периода лечения пациентам с объективным ответом или стабилизацией болезни предполагалось проведение поддерживающего лечения с интервалом между курсами 3 мес. При развитии осложнений \geq III степени, связанных с лечением, дозу препаратов уменьшали до нормализации показателей. Всем больным назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 250–375 мг/сут.

В связи с полинейропатией назначали препараты витаминов группы В. При наличии показаний допускали назначение эритропоезинов, бисфосфонатов, гранулоцитарных колониестимулирующих факторов.

Результаты

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 21,6 мес. После завершения 7 циклов РВП-терапии ПО был получен у 1 (2 %), ОХЧО – у 4 (8 %), ЧО – у 26 (53 %), малый ответ (МО) – у 2 (4 %), стабилизация заболевания – у 8 (16,3 %), прогрессия заболевания отмечена у 8 (16,3 %) пациентов. Объективный ответ, включающий ПО + ОХЧО + ЧО, зарегистрирован у 31 (63,1 %); объективный ответ, включающий МО, – у 33 (67,1 %) (табл. 2).

Таблица 2. Оценка ответа на терапию по международным критериям В. Durie et al.

Ответ на терапию	Число пациентов, <i>n</i> (%)
ПО	1 (2)
ОХЧО	4 (8,1)
ЧО	26 (53)
МО	2 (4)
Стабилизация	8 (16,3)
Прогрессирование	8 (16,3)
ПО + ОХЧО + ЧО	31 (63,1)
Объективный ответ + МО	33 (67,1)

Медиана длительности ответа на терапию составила 10,69 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,6–10,73) (рис. 1); медиана ВБП – 22,77 мес (95 % ДИ 22,74–22,8) (рис. 2); медиана ОВ на РВП-тера-

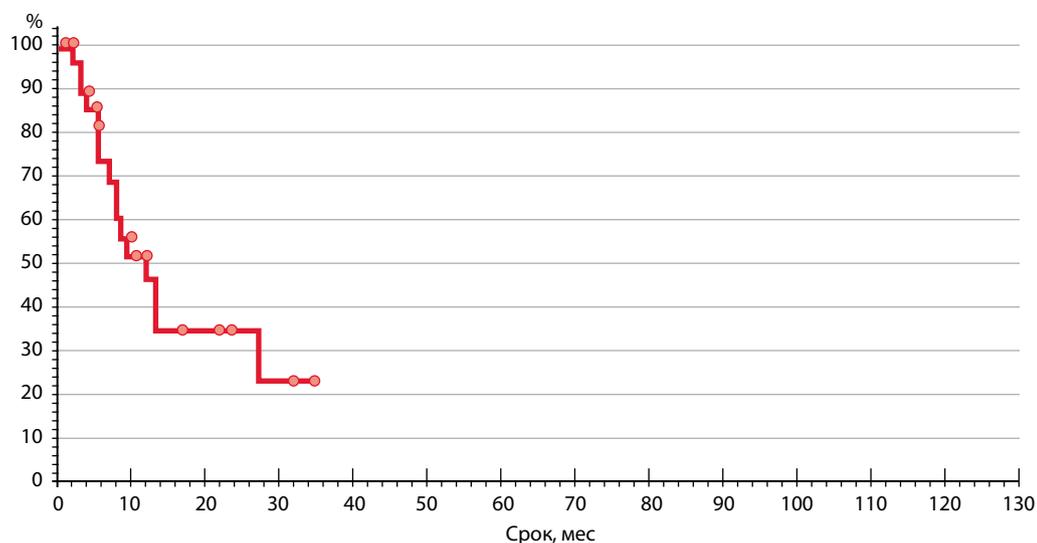


Рис. 1. Длительность ответа на РВП-терапию (медиана 10,69 мес; 95 % ДИ 10,66–10,73)

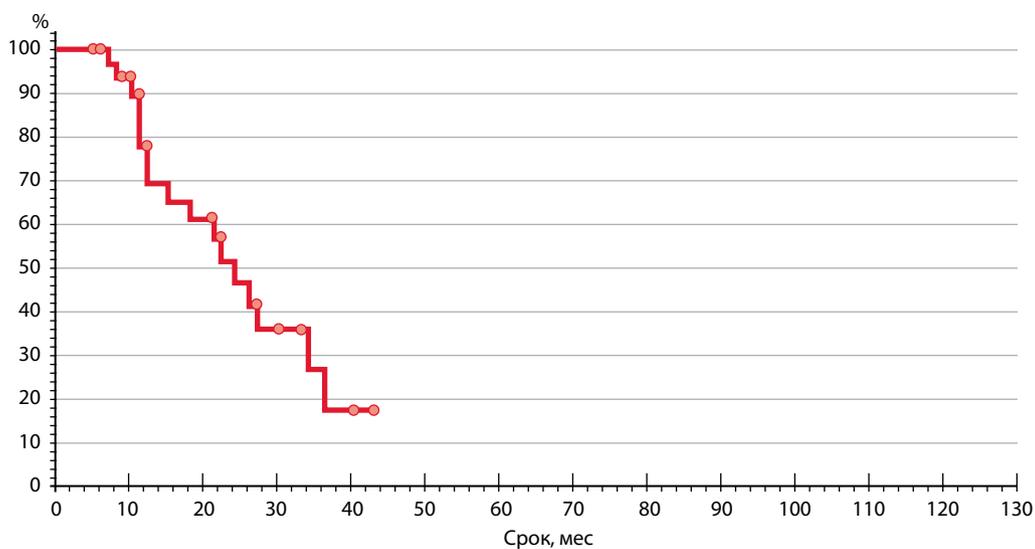


Рис. 2. ВВП (медиана 22,7 мес; 95 % ДИ 22,74–22,8)

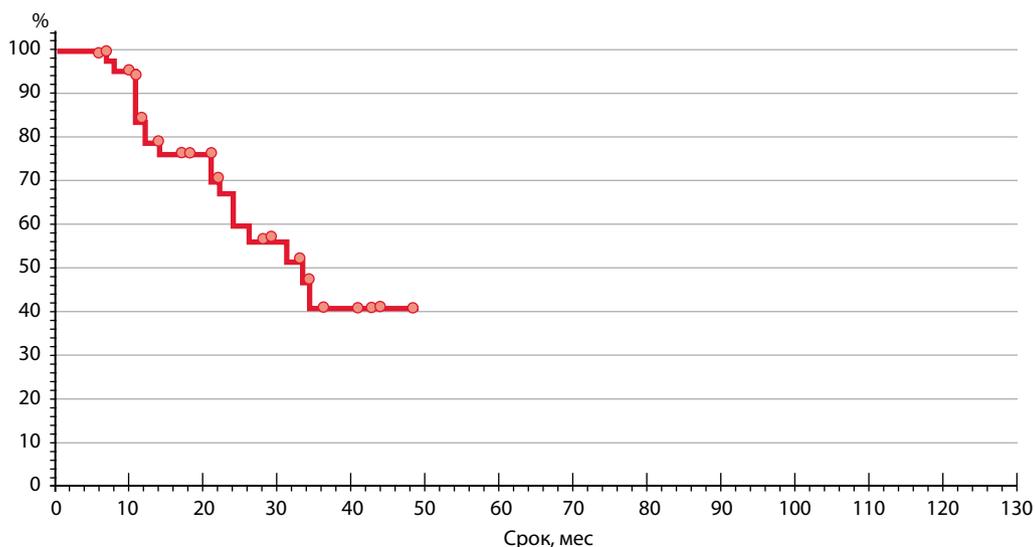


Рис. 3. ОВ на РВП-терапии (медиана 31,9 мес; 95 % ДИ 31,88–31,94)

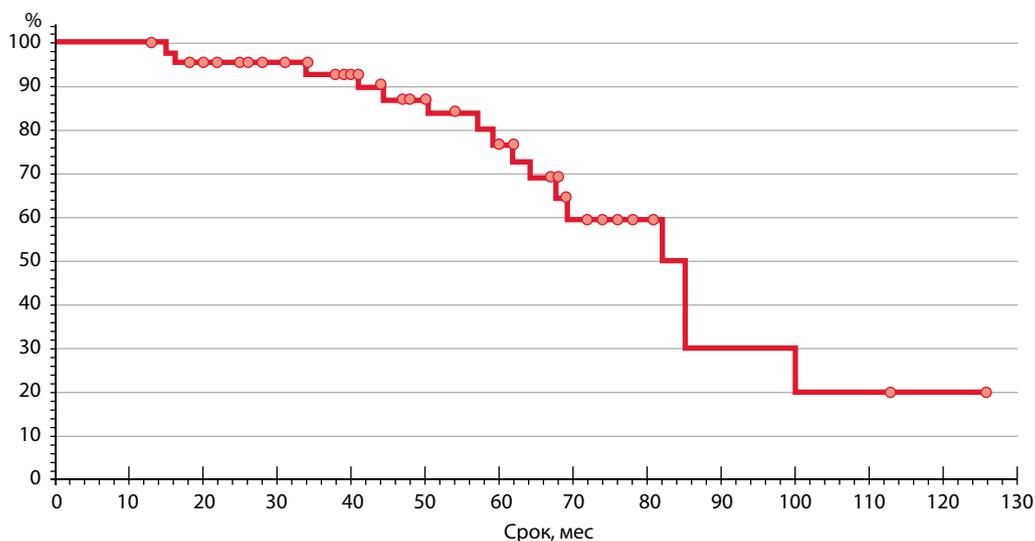


Рис. 4. ОВ от момента постановки первичного диагноза (медиана 82,02 мес; 95 % ДИ 82,00–82,03)

пии – 31,9 мес (95 % ДИ 31,88–31,94) (рис. 3); медиана ОВ с момента постановки диагноза – 82,02 мес (95 % ДИ 82,00–82,03) (рис. 4).

Гематологическая токсичность включала нейтропению II–III степени у 2 (4,1 %), тромбоцитопению III–IV степени – у 2 (4,1 %), анемию (гемоглобин < 80 г/л) – у 7 (14,3 %) больных. Уменьшение дозировки препаратов в РВП-комбинации потребовалось у 6 пациентов. В 5 случаях бортезомиб назначили в дозе 1 мг/м² на 6-м и 7-м циклах терапии в связи с полинейропатией. В 1 наблюдении дозу преднизолона уменьшили до 50 мг/м² с 5-го по 7-й циклы из-за возникающего беспокойства и тревоги. Из проявлений негематологической токсичности следует отметить пневмонию у 4 (8,17 %), Herpes Zoster – у 2 (4,1 %), диарею – у 5 (10,2 %), аритмии – у 2 (4,1 %), полинейропатию II–III степени – у 5 (10,2 %) пациентов. В 1 наблюдении диагностирована тромбоэмболия легочной артерии, которая была купирована введением тромбоэмболитических препаратов. Через 1 мес после купирования тромбоэмболии было продолжено лечение по схеме РВП в сочетании с варфарином.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о достаточно высокой эффективности программы с применением леналидомида, бортезомиба и преднизолона.

Анализ гематологической и негематологической токсичности не показал превышения этих показателей по всем изученным позициям среди бортезомибсодержащих программ и комбинаций, включавших иммуномодуляторы, опубликованных в литературе [4].

Сравнение противоопухолевой активности и токсичности данной 3-компонентной комбинации препаратов свидетельствует о высокой противоопухолевой избирательности данной программы. Следует отметить, что использовались максимальные дозиро-

ки бортезомиба (1,3 мг/м²) в 1, 4, 8 и 11-й дни внутривенно и леналидомида (25 мг/сут в течение 14 дней).

Невысокая токсичность программы, по-видимому, была связана с продолжительным циклом лечения, составляющим 48 дней, и использованием преднизолона вместо дексаметазона. Это одно из главных отличий нашей оригинальной программы по сравнению с аналогами, опубликованными в литературе [4].

Оценивая эффективность и токсичность данной комбинации препаратов, следует обратить внимание на достаточно тяжелую группу пациентов, включенных в исследование. Так, например, III стадия болезни по Дьюри–Сальмону была диагностирована у 96 % пациентов, статус по шкале Карновского < 50 % – у 36,7 %, среднее время от начала РВП-терапии составило 38,1 мес. Рецидивы и резистентность зафиксировали у всех больных, включенных в данное исследование, причем после 3 линий терапии у 24,4, а 8,1 % была проведена аутоТСК. Важно подчеркнуть, что предшествующее лечение включало бортезомибсодержащие программы у всех, а талидомид – только у 4 (8,2 %) пациентов.

Прежде чем начать клиническое исследование по изучению эффективности и токсичности новой комбинации противоопухолевых препаратов и программ ее применения, необходимо сформулировать основную идею для ее реализации. Одной из главных предпосылок данной работы была возможность усилить противоопухолевый эффект комбинации леналидомид + бортезомиб, что отражено в опубликованных работах [5, 10, 12, 17].

Кроме того, удлинение циклов лечения в исследуемой программе у пациентов с осложненным течением болезни снижало токсический эффект. Эту идею подтвердили полученные результаты исследования. Использование преднизолона вместо дексаметазона, который в настоящее время чаще применяется в противоопухолевых комбинациях, позволило улучшить переносимость данной программы.

Достаточно трудная проблема — сравнение полученных результатов с опубликованными данными других авторов. Это связано с разнородными группами пациентов, различной структурой индукционного периода. Тем не менее полученные непосредственные и отдаленные результаты в нашем исследовании свидетельствуют об их сопоставимости с результатами других авторов [4].

Эффективность нашей РВП-программы — объективный факт, так как положительные результаты лечения были получены у резистентных/рецидивирующих пациентов с мультилинейной предлеченностью. Эффективность лечения не зависела от возраста и стадии заболевания.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность оригинальной 3-компонентной комбинации препаратов — леналидомид + бортезомиб + преднизолон. Ее можно использовать в качестве 2-й и последующих линий лечения ММ при резистентности к бортезомибсодержащим программам, талидомиду и аутоТСК.

В то же время доказанная высокая противоопухолевая эффективность программ, включающих ленали-

домид в 1-й линии терапии ММ (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон), создает предпосылки для поиска более эффективных комбинаций для последующего лечения [12]. В связи с этим можно ориентироваться на опубликованные работы, показывающие эффективность 4-компонентной программы: леналидомид + бортезомиб + дексаметазон + пегилированный липосомальный доксорубин в 1-й и 2-й линиях лечения ММ [10, 21]. Показано также, что добавление к этой комбинации циклофосфида вместо пегилированного липосомального доксорубина не увеличивает ее эффективность [22, 23].

В наших работах, опубликованных ранее, также показано, что добавление циклофосфида к 3-компонентной комбинации бортезомиб + мелфалан + преднизолон не увеличивало ее противоопухолевую активность [1].

Предложенная РВП-программа показала свою эффективность во 2-й линии терапии ММ, и ее использование в клинической практике позволяет решить проблему лечения рецидивирующей/резистентной к бортезомибсодержащим программам ММ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Митина Т.А., Голенков А.К., Катаева Е.В. и др. Эффективность бортезомиба и бортезомибсодержащих программ лечения больных рецидивирующей и резистентной множественной миеломой. *Терапевтический архив* 2010;82(7):57–61. [Mitina T.A., Golenkov A.K., Kataeva E.V. et al. The efficacy of bortezomib and bortezomib-containing treatment for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Therapeutic Archives* 2010;82(7):57–61. (In Russ.)].
2. Голенков А.К., Барышников А.Ю., Караулов А.В., Митина Т.А. Лечение множественной миеломы. М., 2009. [Golenkov A.K., Baryshnikov A.Yu., Karaulov A.V., Mitina T.A. Treatment of multiple myeloma. Moscow, 2009. (In Russ.)].
3. Митина Т.А., Голенков А.К., Трифонова Е.В. и др. Эффективность бортезомиба, мелфалана и преднизолона (ВМП) у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. *Medline.ru* 2013;14:1030–50. [Mitina T.A., Golenkov A.K., Trifonova E.V. et al. The efficacy of bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Medline.ru* 2013;14:1030–50. (In Russ.)].
4. Richardson P.G., Wanling X., Sundar J. et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;123(10):1461–8.
5. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Эффективность леналидомида при рефрактерных/резистентных формах множественной миеломы. *Онкогематология* 2012;(1):6–14. [Bessmel'tsev S.S., Karyagina E.V., Stel'mashenko L.V. et al. The efficacy of lenalidomide in refractory/resistant multiple myeloma. *Onkohematologiya = Oncohematology* 2012;(1):6–14. (In Russ.)].
6. Mitsiades N., Mitsiades C.P., Poulaki V. et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002;99(12):4525–30.
7. Hideshima T., Richardson P., Chauhan D. et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001;61(7):3071–6.
8. Moreau P., Avet-Loiseau H., Facon T. et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118(22):5752–8.
9. Harousseau J.L., Attal M., Avet-Loiseau H. et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4621–9.
10. Jakubowiak A.J., Griffith K.A., Reece D.E. et al. Lenalidomide, bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a phase 1/2 Multiple Myeloma Research Consortium trial. *Blood* 2011;118(3):535–43.
11. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):29–37.
12. Richardson P.G., Weller E., Lonial S. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116(5):679–86.
13. Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A. et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S 0232). *Blood* 2010;116(26):5838–41.
14. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after,

- double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376(9758):2075–85.
15. Garderet L., Iacobelli S., Moreau P. et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005–04 Randomized Phase III Trial from chonic Leukemia Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2475–82.
16. Rosinol L., Orio A., Teruel A. et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120(8):1589–96.
17. Wang A., Duan Q., Liu X. et al. Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide vs bortezomib or lenalidomide/thalidomide – containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2010;91(11):1779–84.
18. Митина Т.А., Голенков А.К., Яздовский В.В. и др. Кинетика свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови у пациентов с множественной миеломой в процессе проведения курсов химиотерапии, включающих леналидомид. *Иммунология* 2014;35(6):29–33. [Mitina T.A., Golenkov A.K., Yazdovskiy V.V. et al. Kinetics of serum free immunoglobulin light chains in patients with multiple myeloma during chemotherapy, including lenalidomide. *Immunologiya = Immunology* 2014;35(6):29–33. (In Russ.)].
19. Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead G.P. et al. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003;361(9356):489–91.
20. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467–73.
21. Kumar S., Flinn I., Richardson P.G. et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118(3):543–5.
22. Offidani M., Corvatta L., Polloni C. et al. Thalidomide, dexamethasone, Doxil and Velcade (ThaDD-V) followed by consolidation/maintenance therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Ann Hematol* 2011;90(12):1449–56.
23. Ludwig H., Viterbo L., Greil R. et al. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31(2):247–55.

Лечение зрелоклеточных В-клеточных неходжкинских лимфом с использованием комбинированной иммунохимиотерапии: возможности оптимизации терапевтической стратегии

Н. В. Смирнова¹, Н. В. Мякова¹, М. Б. Белогурова², О. В. Рыскаль³, О. Е. Никонова³,
Г. Р. Шарапова⁴, А. С. Федорова⁵, Н. А. Григорьева⁶, А. В. Шамардина⁷, Н. И. Пономарева⁸,
Д. С. Абрамов¹, Д. М. Коновалов¹, М. Э. Дубровина¹, А. А. Масчан¹, Е. В. Самочатова¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр-т Динамо, 3;

³ГБУЗ ПК «Пермская краевая детская клиническая больница»; Россия, 614066, Пермь, ул. Баумана, 22;

⁴БУ ХМАО — Югры «Нижевартовская окружная клиническая детская больница»; Россия, 628609, Нижневартовск, ул. Северная, 30;

⁵ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, дер. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;

⁶ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П. Г. Выжлецова»;

Россия, 163002, Архангельск, пр-т Обводный канал, 7;

⁷ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211;

⁸ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117513, Москва, Ленинский пр-т, 117

Контакты: Елена Владимировна Самочатова elena.samochatova@fnkc.ru

Представлены результаты 2 последовательных многоцентровых клинических исследований лечения 241 больного неходжкинскими лимфомами/лейкозом из зрелых В-клеток детского возраста по протоколам В-НХЛ 2004маб (n = 83) и В-НХЛ 2010М (n = 158) с использованием комбинированной иммунохимиотерапии (ИХТ), проведенных с участием специализированных педиатрических клиник России и Беларуси с 2004 по 2015 г. В исследования включены первичные больные различными вариантами зрелоклеточных детских В-клеточных неходжкинских лимфом (В-НХЛ) (лимфома/лейкоз Беркитта; диффузная В-крупноклеточная и первичная медиастинальная В-клеточная лимфомы (ДВККЛ и ПМВКЛ)) в возрасте от 2 до 18 лет.

Протокол В-НХЛ 2004маб для лечения детей и подростков, больных III и IV стадиями В-НХЛ/В-клеточного острого лейкоза (В-ОЛ), включает комбинацию полихимиотерапии (ПХТ) и ритуксимаба — антитела против рецептора CD20 В-клеток. Структура и состав курсов ПХТ повторяют протокол В-NHL VFM90 для больных 3-й группы риска, за исключением дозы метотрексата в индукционных курсах, редуцированной до 1 г/м²/24 ч в целях уменьшения токсичности. Впервые в лечении детей и подростков со зрелоклеточными В-НХЛ использовано противоопухолевое действие ритуксимаба (Мабтера в дозе 375 мг/м² внутривенно). Из 83 больных, включенных в анализ с 2004 по 2009 г., клиничко-гематологическая ремиссия достигнута у 77 (92,8 %); при медиане наблюдения 51,6 мес ремиссия продолжалась у 23 (85,2 %) больных В-ОЛ, у 32 (88,9 %) больных лимфомой Беркитта и у 19 (95,0 %) — ДВККЛ. Показатели бессобытийной и общей выживаемости при медиане наблюдения 65,2 мес составили 84 ± 6 и 82 ± 8 % соответственно.

В целях дальнейшей оптимизации лечения В-НХЛ из зрелых клеток всех стадий у детей и подростков с учетом предшествующего опыта применения комбинированной ИХТ предложен протокол В-НХЛ 2010М, в котором использован принцип эффект-адаптированной терапии при совершенствовании стратификационных критериев определения групп риска. Показатели общей выживаемости (pOS) больных 1-й и 2-й групп риска при выполнении определенного протоколом объема диагностики и терапии приближаются к 100 %, у больных 3-й группы риска на промежуточном этапе анализа pOS составила 88 ± 3 %. Частота случаев смерти в индукции (инфекции, метаболические осложнения) остается в пределах 2,7 % (4 случая); рефрактерность (2 случая; 1,3 %) отмечена только у больных лимфомой/лейкозом Беркитта, как и единичные рецидивы (4 случая; 2,7 %), развившиеся через 2–4 мес ремиссии. Интенсификация терапии с использованием препаратов 2-й линии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не привела в этих случаях к достижению ремиссии. У всех больных ПМВКЛ и ДВККЛ была достигнута ремиссия, однако в 50 % случаев только после применения ПХТ препаратами 2-й линии, лучевой и клеточной терапии. Авторы заключают, что комбинированная ИХТ зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков, включающая препарат таргетного противоопухолевого действия ритуксимаб и 5-дневные курсы цитостатической терапии, высокоэффективна, несмотря на сниженную интенсивность индукционных блоков. При умеренной токсичности и удовлетворительной переносимости в ходе выполнения анализируемых протоколов необходимы качественный динамический контроль эффективности и своевременная коррекция тактики проводимой терапии. Для решения проблем рефрактерности и дальнейшего уменьшения токсического компонента терапии зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков необходимо продолжить исследования с использованием фундаментальных открытий последних лет.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, дети и подростки, таргетная терапия, ритуксимаб (Мабтера)

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-15-24

Treatment of B-cells non-Hodgkin lymphomas with combined immunochemotherapy: ability to treatment optimizationN. V. Smirnova¹, N. V. Myakova¹, M. B. Belogurova², O. V. Ryska³, O. E. Nikonova³, G. R. Sharapova⁴, A. S. Fedorova⁵, N. A. Grigorieva⁶, A. V. Shamardina⁷, N. I. Ponomareva⁸, D. S. Abramov¹, D. M. Kononov¹, M. E. Dubrovina¹, A. A. Maschan¹, E. V. Samochatova¹¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;²Municipal Clinical Hospital No 31; 3 Dinamo Prospect, St. Petersburg, 197110, Russia;³Perm' Regional Children Clinical Hospital; 22 Baumana St., Perm, 614066, Russia;⁴Nizhnevartovsk Regional Children Hospital; 30 Severnaya St., Nizhnevartovsk, 628609, Russia;⁵Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of Republic of Belarus; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany Village, Minsk Region, 223053, Republic of Belarus;⁶P.G. Vyzhletsov Archangelsk Regional Children Clinical Hospital; 7 Obvodnyy Kanal Prospect, Archangelsk, 163002, Russia;⁷N. Novgorod Regional Children Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., N. Novgorod, 603136, Russia;⁸Russian Children Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospect, Moscow, 117513, Russia

The results of two consecutive multicenter clinical trials enrolled 241 patient with childhood mature B-cells non-Hodgkin lymphomas/leukemia are presented. Patients received treatment according B-NHL 2004mab protocol ($n = 83$) and B-NHL 2010M ($n = 158$) with combined immunochemotherapy (ICT) in Russian and Belarus pediatric clinics from 2004 to 2015 years. Primary patients with different mature B-NHL (Burkitt lymphoma/leukemia, diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma (DLBCL and PMBCL)) aged from 2 to 18 years are included in the studies.

Protocol B-NHL 2004mab for treatment of children and adolescents with B-NHL/B-AL, stage III and IV, includes a combination of chemotherapy (PCT) and rituximab – an antibody against the B-cells receptor CD20. PCT courses similar to those in the B-NHL BFM90 protocol (group III) with the exception of methotrexate dose in induction courses, reduced to $1 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ in order to reduce toxicity. Rituximab (Mabthera, $375 \text{ mg/m}^2/\text{h}$) used for the first time in the treatment of children and adolescents with B-NHL. Of the 83 patients included, clinical remission was achieved in 77 (92.8 %). With a median follow time of 51.6 months, remission continued in 23 (85.2 %) patients with B-AL, in 32 (88.9 %) patients with LB and 19 (95.0 %) patients – with DLBCL. With median follow time of 65.2 months, event-free and overall survival was 84 ± 6 and 82 ± 8 %, respectively.

Based on previous experience in order to further optimize B-NHL treatment, new protocol B-NHL 2010M with effect-adapted therapy and improvement of stratification risk group criteria was proposed. Overall survival in patients of 1st and 2nd risk groups with full implementation of diagnosis and treatment is approaching 100 %. In interim analysis of 3rd risk group patients, pOS was 88 ± 3 %. The incidence of induction death (infections, metabolic complications) remains within 2.7 % ($n = 4$); refractory cases ($n = 2$; 1.3 %) and relapses ($n = 4$; 2.7 %) developed after 2–4 months of remission, were observed only in patients with Burkitt lymphoma/leukemia. In this cases 2nd line therapy and auto-HSCT is not allowed to achieve remission. All PMBCL and DLBCL patients were achieved remission, but in 50 % of cases only after second line, radio- and cell therapy.

The authors conclude that a combined immunochemotherapy of B-NHL in children and adolescents, including the target drug (rituximab) and 5-day courses of cytostatic therapy, highly effective, despite a reduce induction intensity. Therapy for the analyzed protocol requires qualitative dynamic efficacy monitoring and timely correction of therapy. In order to solve a refractory problem and further reduce the toxicity, necessary to continue research using fundamental discoveries in recent years.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, children and adolescents, targeted therapy, rituximab (Mabthera)

Введение

Хотя неходжкинские лимфомы (НХЛ) в детском возрасте при ежегодной заболеваемости 1–1,5 тыс. случаев на 100 000 человек можно отнести к редкой патологии, эти опухоли совсем недавно вносили существенный вклад в структуру детской смертности вследствие фатального течения и высоких требований к излечивающей терапии. Сложности диагностики, необходимость комплексной неотложной терапии и адекватных сопроводительных мероприятий делали эти принципиально излечимые опухоли одной из нерешаемых проблем педиатрии. В конце прошлого века в ведущих зарубежных клиниках были разработаны успешные риск-адаптированные протоколы лечения детских лимфом при использовании высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) и интенсивных временных режимов, которые требовали скрупулезного соблюде-

ния диагностического и лечебного процессов [1–3]. К началу 1990-х годов проблема помощи детям и подросткам, больным злокачественными лимфомами, стала «перемещаться» из области хирургической онкологии к педиатрам – клиническим онкогематологам, овладевшим умением успешно лечить острые лейкозы (ОЛ) с помощью ПХТ. В странах с неразвитой медицинской инфраструктурой, включая Россию, применение этих методик оказалось чревато высоким риском терапевтической токсичности, индукционной летальности, часто – рефрактерным течением, развитием фатальных ранних и тяжелых отдаленных осложнений с неудовлетворительным качеством жизни немногих излеченных от опухоли пациентов. Надо было кардинально изменить организацию лечебного процесса, исправить удручающее санитарно-гигиеническое и эпидемиологическое состояние стационаров

с отсутствием соответствующего оборудования и устаревшими диагностическими методами, преодолеть неумение выполнять интенсивную ПХТ и недостаток качественных расходных материалов и основных противоопухолевых препаратов. Тем не менее к середине 1990-х годов при лечении самых частых лимфом детского возраста из зрелых В-клеток ремиссии стали достигать 15–30 % впервые заболевших пациентов. В дальнейшем вероятность излечения повысилась до 70 % в единичных крупных клиниках, однако проблема токсичности режимов интенсивной ПХТ (блоки с высокодозным метотрексатом, антрациклинами и проч.) по-прежнему оставалась крайне острой [4]. Значимо изменило прогноз этих злокачественных опухолей внедрение терапии препаратами антител направленного противоопухолевого действия, специфичных к антигенам опухолевых клеток. Одним из первых доступным для использования в клинической практике стал ритуксимаб (rituximab), моноклональное антитело к антигену CD20 В-клеток. В проспективных многоцентровых исследованиях у взрослых больных было показано, что ритуксимаб высокоэффективен в лечении диффузных В-крупноклеточных лимфом (ДВККЛ) и при этом обладает минимальной миело- и органной токсичностью [5, 6].

В связи с вышеуказанными проблемами в лечении В-клеточных лимфом группа ведущих отечественных педиатрических клиник приняла решение использовать таргетную терапию В-клеточных НХЛ (В-НХЛ) в детской практике на основе опыта применения ее у взрослых и теоретических предпосылок, не проводя полномасштабных клинических исследований [6]. В 2004 г. несколько российских специализированных клиник начали применять отечественный протокол В-НХЛ 2004маб – один из первых в международной педиатрической онкогематологии протокол комбинированной иммунохимиотерапии (ИХТ) детей и подростков с III и IV стадиями зрелоклеточных В-НХЛ и лейкозом Беркитта.

Материалы и методы

Исследование продолжалось с апреля 2004 г. по декабрь 2009 г., анализ результатов выполнен на 01.01.2011, на сроке более 2 лет после завершения терапии последнего включенного в исследование пациента. Всего в исследовании было зарегистрировано 88 пациентов, 83 из которых включены в данный анализ (первичные больные с верифицированным (гистологически и иммуногистохимически) диагнозом лимфомы Беркитта (ЛБ), ДВККЛ III–IV стадии по S. Murphy и В-клеточного ОЛ (В-ОЛ) в возрасте младше 19 лет). Обязательным условием включения в исследование являлась экспрессия антигена CD20 на ≥ 50 % клеток опухоли при проведении иммуногистохимического исследования.

В протоколе использован принцип терапии зрелоклеточных В-НХЛ короткими курсами интенсивной цитотоксической ПХТ, лежащий в основе доказавших

высокую эффективность известных в российских клиниках германо-австрийских протоколов группы BFM, в частности, протокола BFM NHL90 [7]. В индукционных курсах (2 первых блока химиотерапии), проведение которых сопряжено с развитием токсических осложнений, в значительной степени обусловленных действием высокодозного метотрексата, доза этого препарата, вводимого инфузионно за 24 ч, была снижена с 5 до 1 г/м², а противоопухолевый эффект лечения был усилен за счет ритуксимаба (Мабтера, Хоффманн–Ля Рош), включенного в 4 курса ИХТ в дозе 375 мг/м² внутривенно (в/в) [7].

Первые же результаты подтвердили высокий противоопухолевый потенциал предложенной терапии при значимом снижении токсичности [7]. Из 83 больных, включенных в анализ, 77 (92,8 %) достигли клинико-гематологической ремиссии и полностью завершили протокол. На момент анализа полная ремиссия продолжалась у 74 пациентов: у 23 (85,2 %) больных В-ОЛ, 32 (88,9 %) – ЛБ и 19 (95 %) – ДВККЛ. В течение всего исследования не было случаев отмены или уменьшения дозировок основных препаратов, все введения ритуксимаба выполнены в определенные протоколом сроки [7, 8]. За исключением 4 больных, умерших в разные годы от осложнений в 1-й месяц лечения, все пациенты выполнили протокол полностью при соблюдении интенсивного тайминга (рис. 1) [10].

На основании анализа результатов получены ответы на ряд важных вопросов по тактике выполнения успешной комбинированной ИХТ при данной патологии [5]. Показано, что замедленная редукция опухолевых инфильтратов не во всех случаях определяется как отсутствие достижения последующей ремиссии, однако адекватная оценка остаточных образований не проводилась. Не исследованы причины и тактика преодоления рефрактерности и резистентности и место клеточной терапии в их решении. Не предложено никакой тактики лечения рецидивов. По мере накопления определенного опыта стала очевидной возможность оптимизации комбинированной ИХТ как по содержанию и интенсивности, так и по временным параметрам выполнения. На основании этого предложен новый протокол лечения НХЛ из зрелых В-клеток у детей и подростков с использованием комбинированной ИХТ – В-НХЛ 2010М.

Задачи исследования были следующими: усовершенствовать стратификационные критерии определения групп риска для больных всех стадий и вариантов зрелоклеточных детских В-НХЛ; оптимизировать дозовую тактику лечения в зависимости от группы риска; стандартизовать факторы определения ответа в процессе терапии; разработать критерии эффекта адаптированной коррекции терапии, включая интенсивность дозовой нагрузки и тайминг выполнения противоопухолевых блоков; дифференцировать режим введения моноклональных анти-CD20-антител; кон-

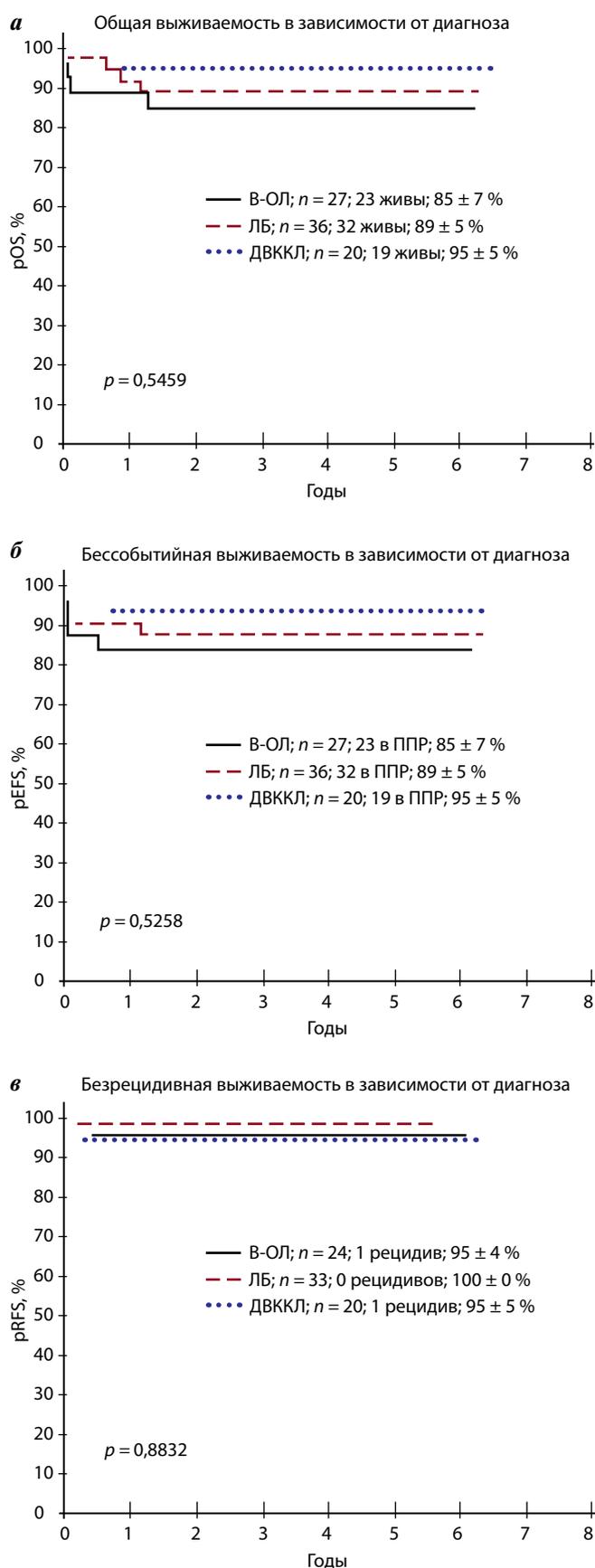


Рис. 1. Показатели вероятности общей (а), бессобытийной (б) и безрецидивной (в) выживаемости при лечении по протоколу В-НХЛ 2004мб. ППР – полная продолжительная ремиссия

кретизировать показания и определить унифицированную тактику клеточной терапии.

Базовыми элементами протокола В-НХЛ 2010М являются стандартизация проведения диагностики и терапии с учетом индивидуальных особенностей больного и характеристик опухоли при своевременной оценке ответа на лечение с применением позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и биопсии остаточных образований; определение необходимости и тактики коррекции терапии.

Пациенты

В исследование, начатое 01.01.2011 при участии 13 специализированных педиатрических клиник России и Беларуси, включены больные в возрасте на момент постановки диагноза до 19 лет с любым вариантом и стадией НХЛ и острым лейкозом из зрелых В-клеток (В-НХЛ/В-ОЛ): лимфома/лейкоз Беркитта, ДВККЛ, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ), неклассифицируемая В-НХЛ (НКВЛ).

В основу распределения больных в группы прогностического риска положены стадия болезни и некоторые особенности локализации и клинических проявлений (табл. 1).

Таблица 1. Стратификация пациентов по группам риска

Группа риска	Соответствующие стадии	Примечание
1-я	I IIR	Полная резекция опухоли
2-я	IIIR III при уровне лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ≤ 2 нормальных значений (≤ 2N)	Норма лаборатории, где был сделан анализ (забор периферической крови после хирургического вмешательства, если оно проводилось)
3-я	III и IV Лейкоз Беркитта в сочетании с объемными экстрамедуллярными (экстранодулярными) инфильтратами	Пациенты с инициальным поражением центральной нервной системы (ЦНС) или множественными костными опухолевыми очагами; с вовлечением костного мозга в объеме менее 20 % опухолевых клеток; более 20 % опухолевых клеток в костном мозге в сочетании с объемными экстрамедуллярными (экстранодулярными) инфильтратами
4-я	Лейкоз Беркитта	Более 20 % опухолевых клеток в костном мозге при отсутствии объемных экстрамедуллярных поражений; допустимо поражение периферических лимфатических узлов

По результатам предыдущего протокола, учитывая хороший ответ на таргетную терапию больных лейкозом Беркитта, принято решение выделить их в отдельную группу (4-ю группу риска), в которой в целях снижения токсичности предусмотрена более значимая дезэскалация цитостатической составляющей (рис. 2).

Протокол В-NHL-2010 Mab

Дизайн исследования

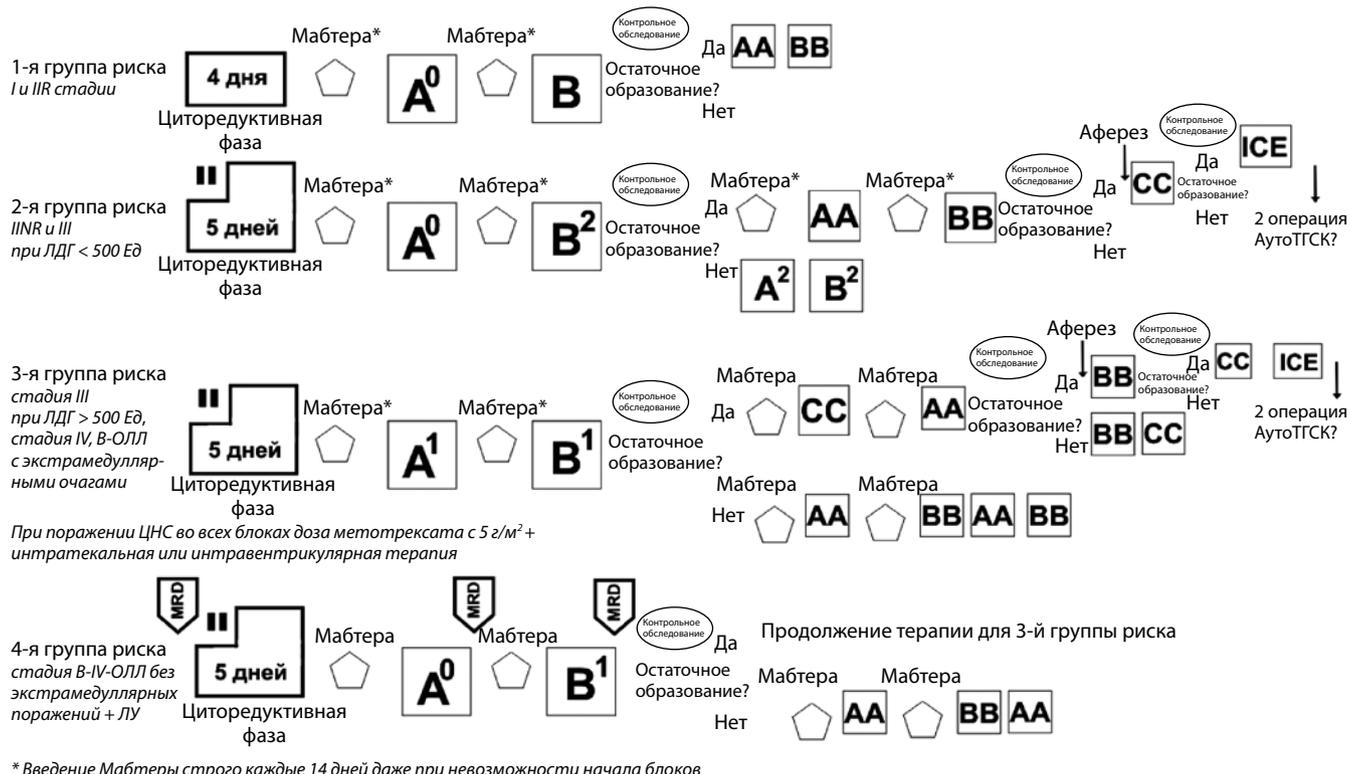


Рис. 2. Общая схема протокола В-NHL 2010M

По 15.05.2015 зарегистрировано 230 больных с диагнозом В-NHL. В анализ включены данные 158 больных (табл. 2), исключены 72 пациента по следующим причинам:

- предварительное лечение по другому протоколу — 51;
- невыполнение критериев включения — 12;
- первичный иммунодефицит — 8;
- NHL как вторичная опухоль — 1.

Демографические характеристики и распределение больных по вариантам NHL представлены в табл. 3 и 4. Пациенты исследуемой группы не отличаются по полу и возрастному распределению от средних публикуемых показателей [9, 10].

Лечение

После верификации диагноза и определения группы риска, имплантации центрального венозного катетера, коррекции электролитных нарушений и стабилизации симптомов инфекционных осложнений больные всех групп риска получали циторедукцию (дексаметазон 5–10 мг/м² 5 дней и циклофосфамид 200 мг/м² в 4-й и 5-й дни в/в), инфузию ритуксимаба (Mabthera®, Hoffmann–La Roche) в дозе 375 мг/м² и курсы цитостатической химиотерапии, дозовая интенсивность и количество которых различались в зависимости от группы риска (см. рис. 2). Курсы A⁰, A¹

и A² отличались дозой метотрексата (0; 1 и 2 г/м² соответственно). Состав курсов AA, BB, CC и циторедукции соответствует протоколам BFM В-NHL90. Оценка ответа на терапию и достижения ремиссии включала, помимо стандартных клинико-лабораторных исследований, определение ЛДГ, сывороточных иммуноглобулинов и ультразвуковое исследование опухоли перед началом курса, если не была запланирована компьютерная/магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ). Оценку размеров (объем) и характера

Таблица 2. Больные, включенные в промежуточный анализ результатов исследования В-NHL 2010M

Показатель	Число пациентов
Зарегистрировано пациентов	158
Получают лечение на момент анализа	10
Завершили терапию (в анализе)	148
ЛБ	86
ДВККЛ	19
Лейкоз Беркитта	27
ПМВКЛ	10
НКВЛ	6

Таблица 3. Демографические характеристики и распределение по вариантам больных в протоколе В-НХЛ 2010М (данные на 05.2015)

Показатель	ЛБ	В-ОЛ	ДВККЛ	ПМВКЛ	НКВЛ
Мальчики, <i>n</i>	75	17	16	6	2
Девочки, <i>n</i>	11	10	3	4	4
Возраст на момент диагноза	2–17 лет (медиана 8,5 года)	2–16 лет (медиана 8,8 года)	4–17 лет (медиана 10,5 года)	10–17 лет (медиана 14,5 года)	8–18 лет (медиана 10 лет)

опухолевого образования с использованием КТ/МРТ проводили в зависимости от группы риска. При выявлении резидуального образования после 4 курсов ИХТ его характер оценивали с использованием ПЭТ с фтордезоксиглюкозой. Если остаточное образование имело характеристики активной опухоли (ПЭТ+), констатировали рефрактерность и при возможности проводили биопсию образования – second-look operation.

Результаты исследования В-НХЛ 2010М

Эффективность терапии оценивали на основании ответа после 2-го и 4-го курсов лечения и завершения всей терапии по протоколу. В качестве основных показателей эффективности терапии были выбраны достижение ППР и безрецидивная выживаемость; оценивали также вероятность общей выживаемости, выживаемости без событий и прогрессии. Общие результаты исследования (протокол В-НХЛ 2010М) представлены в табл. 5 и на рис. 3.

1-я группа риска

В 1-ю группу риска включены 7 больных: 6 – ЛБ и 1 – ДВККЛ. После сокращенной 4-дневной циторедукции пациенты получали 2 курса химиотерапии с Мабтерой. Ремиссия достигнута у всех больных ЛБ после циторедуктивной фазы и 2 курсов терапии (А0 – без метотрексата и В – с метотрексатом в дозе 0,5 г/м²) при медиане наблюдения 29,5 (3–51) мес. Больной ДВККЛ (стадия IIR) достиг ремиссии после циторедукции и 4 блоков (А0, В, АА, ВВ) химиотерапии, в ремиссии 33 мес.

2-я группа риска

Во 2-ю группу риска отнесены 24 больных стадии IINR (19 – ЛБ и 5 – ДВККЛ) и 10 больных III стадии при ЛДГ ≤ 2N (6 – ЛБ; 3 – ДВККЛ; 1 – НКВЛ). Ремиссия достигнута по срокам, определенным протоколом (циторедукция + 2–4 блока ПХТ + Мабтера), при медиане наблюдения 26,9 (2–50) мес. Один больной ДВККЛ умер от острого аппендицита в ремиссии после 2 курсов лечения.

Из 10 больных III стадии с ЛДГ ≤ 2N у 6 ремиссия была достигнута после 2–4 курсов терапии. В 3-х случаях пациенты получили дополнительную терапию (Мабтеру или курс СНОР) по решению лечащих врачей при отсутствии показаний, определенных протоколом. Один больной вследствие выявления ПЭТ-позитив-

ного остаточного образования после 4-го курса терапии получил дополнительно химиотерапию 2-й линии и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Достигнутая ремиссия продолжается на момент анализа 11 мес. Таким образом, все пациенты III стадии 2-й группы риска достигли ремиссии; ППР составила 100 % при времени наблюдения 11–48 мес (медиана 30,2 мес).

На основании представленных данных во избежание диагностических ошибок уточнены показания по включению больных III стадии во 2-ю группу риска: при определении группы риска рекомендуется использовать показатель ЛДГ, не превышающий нормальных значений согласно нормативам лаборатории клиники, в которой проведено обследование.

3-я группа риска

Всего в исследовании зарегистрированы 105 пациентов, отнесенных в 3-ю группу риска: 84 мальчика и 21 девочка, III стадии с ЛДГ > 2N; IV стадии, бластоз костного мозга > 25 % с большими экстрамедуллярными очагами. Их характеристики представлены в табл. 6.

Таблица 4. Характеристика по вариантам, стадиям и группам риска больных, включенных в анализ результатов протокола В-НХЛ 2010М

Показатель	ЛБ	ДВККЛ	ПМВКЛ	Лейкоз Беркитта	НКВЛ	Всего
Число пациентов	86	19	10	27	6	148
Стадии						
I	3	1	0	0	0	4
IIR	3	0	0	0	0	3
IINR	19	5	0	0	0	24
III	45	10	9	0	3	67
IV	16	3	1	0	3	23
Группы риска						
1-я	6	1	0	0	0	7
2-я	25	8	0	0	1	34
3-я	55	10	10	25	5	105
4-я	0	0	0	2	0	2

Таблица 5. Общие результаты терапии по протоколу В-НХЛ 2010М

Показатель	ЛБ	Лейкоз Беркитта	ДВККЛ	ПМВКЛ	НКВЛ	Всего
Число пациентов	86	27	19	10	6	148
Смерть в индукции	2	—	—	1	1	4
Рефрактерность	3	—	—	—	—	3
Ремиссия достигнута	81	27	19	9	5	141
Смерть в ремиссии	1	—	—	—	—	1
Рецидив	2	2	—	—	—	4
Потеряны из-под наблюдения (Lost-to-Follow-up, LFU)	1	—	1	—	—	2
Вторичная опухоль	—	—	—	—	—	—
ППР	77	25	18	9	5	134
FU, мес	3–48	2–48	5–46	6–39	6–48	2–48

В табл. 7 приведено количество блоков химиотерапии, после которых у пациентов 3-й группы риска констатирована ремиссия.

Таким образом, после первых 2 индукционных курсов достигли ремиссии всего 20 % больных 3-й группы риска при 4 умерших (инфекционные осложнения, сепсис). После 4 курсов по клинико-лабораторным данным ремиссия констатирована в 40 % случаев, в основном у больных лимфомой/лейкозом Беркитта.

Таблица 6. Характеристика пациентов 3-й группы риска (протокол В-НХЛ 2010М)

Показатель	ЛБ	Лейкоз Беркитта	ДВККЛ	ПМВКЛ	НКВЛ
Число пациентов	55	25	10	10	5
Мальчики/девочки	49/6	18/7	8/2	7/3	2/3
Медиана возраста, лет	8,2	8,1	10	14	8
Максимальный уровень ЛДГ	4900	14 200	550	300	1000
III стадия	38	—	7	9	2
IV стадия	17	—	3	1	3
Поражение костного мозга	11	—	1	—	1
Поражение ЦНС	8	7	2	1	2

Еще 27 % достигли ремиссии после проведения всех курсов протокола. Больше чем 50 % больных ДВККЛ и ПМВКЛ для достижения ремиссии должны были выполнить протокол полностью или получить дополнительную терапию препаратами 2-й линии, в единичных случаях — лучевую терапию и/или аутоТГСК. Семь больных умерли, не достигнув ремиссии (рефрактерность), или от ранних рецидивов. Причины смерти пациентов представлены в табл. 8.

От прогрессии опухоли, несмотря на инициальный ответ на терапию, умерли 6 больных ЛБ. Дополнительная терапия у этих пациентов была неэффективна. В отличие от них, больные ДВККЛ и ПМВКЛ при отсроченном достижении ремиссии успешно ответили на дополнительное лечение.

Показатели вероятности долгосрочной общей выживаемости больных 3-й группы риска составили 88 ± 3 %.

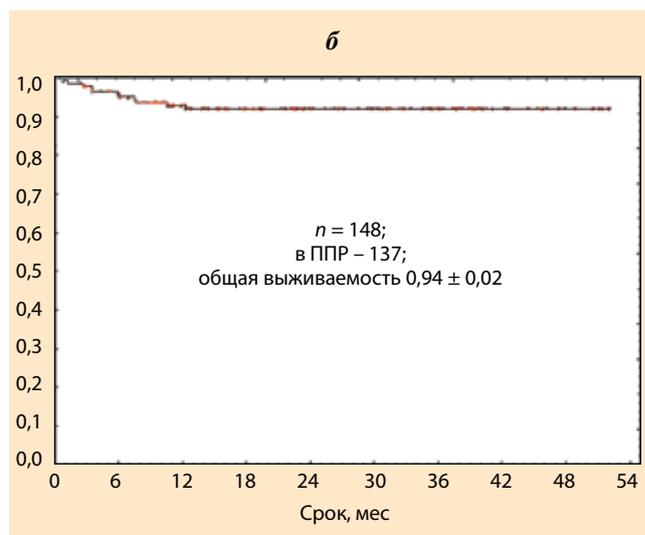
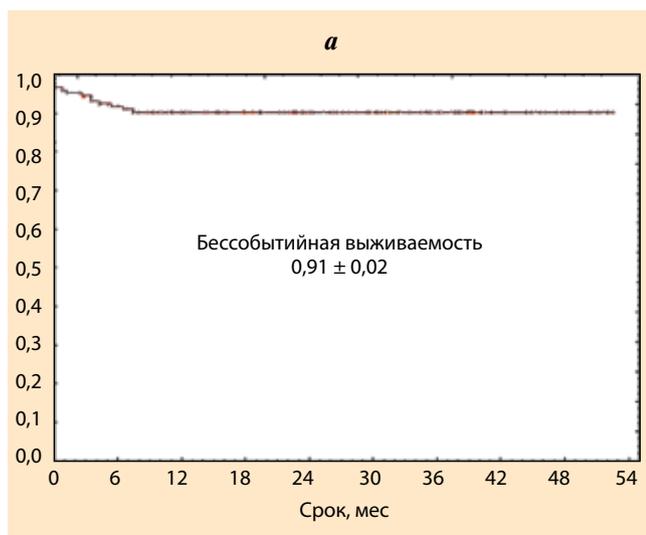


Рис. 3. Промежуточные результаты исследования В-НХЛ 2010М. Показатели вероятности бессобытийной (а) и общей (б) выживаемости

Таблица 7. Сроки достижения ремиссии у пациентов 3-й группы риска (протокол В-НХЛ 2010М)

Курс терапии	Число пациентов					
	лейкоз Беркитта (n = 23)	ЛБ (n = 55)	ДВККЛ (n = 10)	ПМВКЛ (n = 10)	НКВЛ (n = 5)	всего (n = 105)
1-й	3	0	0	0	0	3
2-й	6	14	1	0	0	21
3-й	0	4	0	0	0	4
4-й	2	16	4	3	1	26
5-й	4	6	3	0	1	14
6-й	2	8	1	1	1	13
Дополнительная терапия (ICE)	1 (ICE 5,6)	4	1	3 + облучение	1	10
ТГСК	1 (гапло)	1 (ауто)	1 (ауто)	3 (ауто)	1	7
ПЭТ/SLO	1/0	9/7	7/0	5/1	2/1	34/9

Таблица 8. Причины смерти пациентов 3-й группы риска

№	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Поражение костного мозга	Поражение ЦНС	ЛДГ	Локализация	Причина смерти
1	Ж	3	ЛБ	+	–	3046	ОБП	Сепсис
2	М	16	ПМВКЛ	–	+	1232	ОБП + почки	Сепсис
3	М	3	НКВЛ	–	+	532	ОБП	Сепсис
4	М	16	ЛБ	–	–	?		Сепсис
5	М	6	ЛБ	–	–	973	ОБП	Прогрессия заболевания
6	М	10	ЛБ	+	–	4900	ОГК, ОБП, мошонка	Прогрессия заболевания
7	Ж	7	В-ОЛ	++	–	962	ОБП, малый таз	Ранний рецидив; прогрессия заболевания
8	М	17	ЛБ	–	–	2349	ОБП	Ранний рецидив; прогрессия заболевания
9	М	6	ЛБ	–	–	1881	ОГК ОБП	Ранний рецидив; прогрессия заболевания
10	Ж	12	В-ОЛ	++	–	323	–	Ранний рецидив; прогрессия заболевания
11	М	7	ЛБ	–	–	N	ППН, шейные лимфатические узлы	В ремиссии от инфекционных осложнений

Примечание. ОБП – органы брюшной полости; ОГК – органы грудной клетки; ППН – придаточные пазухи носа.

Таблица 9. Характеристика и результаты терапии пациентов 4-й группы риска

№	Пол	Возраст, лет	Инициальное поражение ЦНС	Инициальный уровень ЛДГ	Инициальный лейкоцитоз	Результат терапии
1	М	5	–	10 937	47 тыс./мкл	Ремиссия 2,5 года
2	М	17	–	3000	79 тыс./мкл	Ремиссия 1 год
3	Ж	12	–	323	74 тыс./мкл	Ранний нейрорецидив; ремиссия; аутоТГСК; смерть от прогрессии

4-я группа риска

Зарегистрированы 3 больных. При проведении терапии сниженной интенсивности ремиссия достигнута у всех пациентов после 1-го курса лечения, в 1 случае через 1 мес после окончания интенсивной терапии развился ранний рецидив (табл. 9).

Обсуждение

Представленные данные позволяют определить достаточность комбинированной ИХТ для достижения высокой эффективности и безопасности при В-НХЛ/В-ОЛ у детей и подростков.

Проведенный анализ промежуточных результатов протокола В-НХЛ 2010М (публикуется впервые) подтвердил адекватность критериев предложенной стратификации пациентов на группы риска. При лечении по данному протоколу показатели достижения ремиссии и общей выживаемости больных 1-й и 2-й групп риска приближаются к 100 %. Принципиально важны адекватность диагностического процесса, корректная верификация диагноза и выполнение определенного протоколом объема терапии. При анализе данных о включенных на основании используемых в протоколе критериев во 2-ю группу риска, 3 больных III стадии необоснованно получили излишнюю дополнительную терапию согласно произвольному решению лечащих врачей. Предлагается, учитывая отсутствие стандартизации метода определения ЛДГ в разных лабораториях, ограничить этот показатель, который используется для включения больного III стадией В-НХЛ во 2-ю группу риска, нормальными значениями.

У больных агрессивными вариантами зрелоклеточных В-НХЛ при использовании обоих протоколов комбинированной ИХТ – В-НХЛ 2004маб и В-НХЛ 2010М – показатели вероятности долгосрочной выживаемости превышают 90 %. Частота случаев смерти в индукции (инфекции, метаболические осложнения) для этой группы больных, поступивших с тяжелыми инфекционными осложнениями и метаболическими нарушениями, остается в пределах 4 %, частота случаев рефрактерности также довольно постоянна (2 %); в исследовании 2010 г. рефрактерность отмечена только у больных ЛБ. Единичные рецидивы развились в очень ранние сроки, в пределах 2–4 мес, также только у больных ЛБ. Интенсификация терапии, даже с использованием препаратов 2-й линии и аутоТГСК, не привела у них к достижению ремиссии. У больных ПМВКЛ и ДВККЛ становление ремиссии было отсрочено, в 50 % случаев ремиссия достигнута только после применения химиотерапии 2-й линии, лучевой и клеточной терапии. Судя по этим данным, постулат о целесообразности использования одинаковой терапии для педиатрических больных лимфомой/лейкозом Беркитта и ДВККЛ может потребовать подтверждения.

В последние годы произошли изменения в оценке зрелоклеточных В-НХЛ. Пока нет адекватного выделения вариантов очень высокого риска в онкопедиатрической практике, к которым можно отнести лимфомы «серой зоны», ДВККЛ с особенностями иммуногистохимических характеристик, цитогенетические и молекулярные аномалии ЛБ, случаи рефрактерности к ритуксимабу, генетические особенности полиморфизма рецепторов киллеров и макрофагов и целый ряд других специфических ситуаций [11–13]. Не исключено, что именно такие случаи вносят вклад в показатели резистентности в целом высокочувствительных к адекватному лечению опухолей.

Отсутствие информации не позволяет реально оценить возможности дальнейшей оптимизации тактики терапии этих больных. Пока можно согласиться с необходимостью выделения редких вариантов зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков, в частности ПМВКЛ и НКВЛ, в отдельный терапевтический «рукав».

Заключение

Комбинированная ИХТ зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков, включающая препарат таргетного противоопухолевого действия ритуксимаб и 5-дневные курсы цитостатической терапии, высокоэффективна, несмотря на сниженную интенсивность индукционных блоков. При умеренной токсичности и удовлетворительной переносимости в ходе выполнения анализируемых протоколов необходимы качественный промежуточный контроль ответа и своевременная коррекция тактики проводимой терапии.

На основании представленных данных можно заключить, что комбинированная ИХТ является в настоящее время терапией выбора в лечении зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков. Для подтверждения промежуточных выводов требуется более длительное наблюдение и углубленное обследование состояния В-клеточного звена иммунной системы излеченных пациентов.

Благодарности

Авторы выражают признательность коллегам-онкогематологам, предоставившим данные по результатам лечения зрелоклеточных В-НХЛ/В-ОЛ за период 2004–2015 гг. (РНПЦ ДОГИ, Минск, Беларусь; Онкодиспансер Московской области, Балашиха; РДКБ, Махачкала; ОДКБ № 1, Екатеринбург; ОДКБ, Иркутск; РДКБ, Москва; ОДКБ, Нижний Новгород; Пермская КДКБ, Пермь; ГКБ № 31, Санкт-Петербург; РДКБ, Казань; РДКБ Чебоксары; ОДКБ, Челябинск; АДКБ Архангельск; ОКДБ, Нижневартовск; ОДКБ, Рязань; ГБУЗ ОДБ, Брянск); персонально – А.Е. Рудневой и Ю.В. Румянцевой за помощь в обработке статистических данных для подготовки материала к публикации.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Murphy S.B., Bowman W.P., Abromowitch M. et al. Results of treatment of advanced – stage Burkitt’s lymphoma and B-cell (sIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986;4(12):1732–9.
2. Patte C., Philip T., Rodary C. et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991;9(1):123–32.
3. Reiter A., Schrappe M., Parwaresch R. et al. Non-Hodgkin’s lymphomas of childhood and adolescents: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the BFM Group. *J Clin Oncol* 1995;13:359–72.
4. Самочатова Е.В., Алейникова О.В., Беликова Л.Ю. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Беларуси. *Гематология и трансфузиология* 2001;(1):3–10. [Samochatova E.V., Aleynikova O.V., Belikova L.Yu. et al. Non-Hodgkin lymphomas in children: clinical characteristics, possibilities of diagnosis and therapy according to data of Russian and Belarus clinics. *Gematologia i transfusiologia = Hematology and Transfusiology* 2001;(1):3–10. (In Russ.)].
5. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235–42.
6. Pfreundshuh M.G.M., Kuhnt E., Trümper L. et al. Randomized intergroup trial of first-line treatment for patients < 61 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with and without the anti-CD20 antibody rituximab – early stopping after first interim analysis. *Blood* 2002;11:A65.
7. Samochatova E., Myakova N., Shelikhova L. et al. Preliminary results of treatment of pediatric advance-staged mature B-cell NHL/B-ALL with intensive chemotherapy + rituximab: effectiveness and toxicity. *Pediatric Blood and Cancer* 2006;46(7):854–5.
8. Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood* 1999;94(10):3294–306.
9. Non-Hodgkin’s lymphomas, Ed. by I.T. Magrath. Berlin: Edwards, 1990.
10. Samochatova E.V., Maschan A.A., Shelikhova L.N. et al. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(5):395–401.
11. Horn H., Zipert M., Becher C. et al. MYC status in concept with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2013;121(12):2253–63.
12. Dave S.S., Fu K., Wright G.W. et al. Molecular diagnosis of Burcitt’s lymphoma. *N Engl J Med* 2006;354(23):2431–42.
13. Aukema M., Thiel L., Rohde M. et al. Sequential karyotyping in Burkitt lymphoma reveals a linear evolution with increase in karyotype complexity and a high frequency of recurrent secondary aberrations. *Br J Haematol* 2015;170(6):814–25.

Гломерулонефрит, ассоциированный с В-клеточной лимфомой маргинальной зоны: клиническая, патоморфологическая характеристика поражения почек и лечение (клинические случаи)

Б.Т. Джумабаева¹, Л.С. Бирюкова¹, Е.П. Голицына², В.А. Варшавский²,
У.Л. Джулакян¹, Л.С. Рощина¹

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

²кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Болдукиз Толгонбаевна Джумабаева bola.blood@yandex.ru

Гломерулонефрит, ассоциированный с лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), в дебюте заболевания диагностируется редко. В статье описаны 2 клинических наблюдения: 1-й пациент — с экстранодальной В-клеточной ЛМЗ с поражением желудка, лимфатических узлов, костного мозга, сопровождающейся мезангиопролиферативным гломерулонефритом, тромботической микроангиопатией и почечной недостаточностью; 2-й — с селезеночной В-клеточной ЛМЗ с поражением висцеральных лимфатических узлов, печени, костного мозга, моноклональной секрецией иммуноглобулина Мк, криоглобулинемией II типа, сопровождающейся фибриллярным гломерулонефритом и гепатитом С. Характер поражения почек установлен на основании морфологического, иммунофлуоресцентного и электронно-микроскопического исследований нефробиоптата. Терапия проведена по программе с применением комбинации бендамустина и ритуксимаба, что позволило достичь полной ремиссии по лимфатической опухоли и улучшить функцию почек. Общая и бессобытийная выживаемость в 1-м случае составили 21 и 16 мес, во 2-м — 29 и 20 мес соответственно. Таким образом, при манифестации В-клеточной ЛМЗ могут наблюдаться гломерулопатии, поэтому очень важно тщательное обследование и выявление симптомов поражения почек. Комбинация бендамустина и ритуксимаба является эффективной альтернативной программой терапии лимфом, протекающих с поражением почек.

Ключевые слова: мезангиопролиферативный гломерулонефрит, фибриллярный гломерулонефрит, криоглобулинемия, лимфома маргинальной зоны, бендамустин, ритуксимаб

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-25-33

Glomerulonephritis associated with marginal zone B-cell lymphoma: clinical, pathological characteristics of renal injury and treatment (clinical cases)

*B. T. Dzhumabaeva¹, L. S. Birukova¹, E. P. Golitsyna², V. A. Varshavskiy²,
U. L. Julhakyan¹, L. S. Roshchina¹*

¹National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia;
4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia;

²Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;
8 Bldg. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Glomerulonephritis associated with marginal zone B-cell lymphoma at the onset of disease is rarely diagnosed. In this article we reported two patient of the extranodal marginal zone B-cell lymphoma with kidney damage. The first patient with the extranodal marginal zone B-cell lymphoma involved the stomach, lymph nodes, bone marrow and associated with mesangioproliferative glomerulonephritis and renal failure. The second patient with the splenic form of marginal zone B-cell lymphoma associated with fibrillary glomerulonephritis and hepatitis C and involve the lymph nodes, liver, bone marrow, and synthesis monoclonal immunoglobulin (IgMκ), cryoglobulin type II. Glomerulonephritis of the both cases were established on the renal biopsies by the morphological investigation, immunofluorescence, and electron microscopy.

Both patients received therapy with bendamustine and rituximab, which has resulted in complete remission for lymphatic tumors and improve of kidney function. Overall and event-free survival in the first case corresponds to 21 and 16 months, the second 29 and 20, respectively.

These cases illustrates that the kidney may be initially involved by extranodal marginal zone B-cell lymphoma, and the need for expanded investigation of the possible dissemination. Combination of bendamustine and rituximab were effective and safety treatment in these cases.

Key words: mesangioproliferative glomerulonephritis, fibrillary glomerulonephritis, cryoglobulinemia, marginal zone lymphoma, rituximab, bendamustine

Лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) представляет собой группу В-клеточных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов маргинальной зоны лимфоидных фолликулов лимфатических узлов (ЛУ), селезенки. По классификации Всемирной организации здравоохранения (2008) выделяют нодальную, экстранодальную и селезеночную ЛМЗ.

Нодальная ЛМЗ – наиболее редкий и наименее благоприятный по прогнозу вариант – составляет около 15 % всех ЛМЗ и около 2 % всех неходжкинских лимфом (НХЛ). Заболевание выявляется в пожилом возрасте, чаще у женщин. Первое и основное проявление болезни – локальная и/или генерализованная лимфаденопатия. Общее состояние долго остается удовлетворительным, симптомы интоксикации редки, а поражение костного мозга встречается менее чем у половины больных. Поражения почек при нодальной ЛМЗ в литературе не описаны.

Экстранодальная В-клеточная ЛМЗ MALT-типа – это опухоль, возникающая в экстранодальных органах, ассоциированных или не ассоциированных со слизистыми оболочками; составляет 50–70 % среди ЛМЗ и около 5–8 % среди НХЛ. Частота поражения различных органов и тканей неодинакова, наиболее часто в опухолевый процесс вовлекается желудок (34 %), реже – кожа и глазная орбита (10 %), голова и шея (11 %), легкие (9 %), кишечник (8 %), щитовидная железа (4 %), молочная железа (3 %). Поражение костного мозга наблюдается в 20 % случаев [1]. Первичное поражение почек встречается редко. В литературе представлено более 40 эпизодов вовлечения почек при В-клеточной MALT-лимфоме [1–10]. М. Garcia и соавт. [10] описали 10 случаев сочетания поражения различных органов и почек. В 5 из 10 случаев первично были поражены слюнная железа, орбита, желудочно-кишечный тракт, позже наблюдалось вовлечение в опухолевый процесс почек. В 2 случаях опухоль была обнаружена одновременно и в почке, и в околоушной железе. В 3 случаях зарегистрировано одновременное поражение ЛУ и почек. Авторы отмечают, что поражение почек преимущественно наблюдается в период прогрессии лимфатической опухоли, а при манифестации MALT-лимфомы встречается реже, описано около 18 случаев [3–10].

Приводим описание клинического случая сочетания ЛМЗ с поражением желудка, ЛУ, костного мозга и почек.

Клинический случай 1

Пациент Ф., 63 года. Болен с января 2014 г., когда в течение 5 дней стал отмечать черный кашицеобразный стул. При обследовании по месту жительства по данным эзофагогастродуоденоскопии выявлено утолщение слизистой оболочки желудка, 4 раза выполнена биопсия слизистой оболочки из разных участков желудка, однако морфологический материал был неинформативным. По данным биопсии одного из увеличенных подмышечных

ЛУ и костного мозга также не удавалось установить диагноз. В марте 2014 г. госпитализирован в Гематологический научный центр с жалобами на вздутие живота, запоры в течение 2–3 дней, снижение массы тела на 3 кг. При осмотре состояние больного было средней тяжести. Пальпировались паховые ЛУ диаметром до 1,5 см. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) кроме умеренного увеличения печени (левая доля в пределах нормы, правая доля увеличена, размер 161 × 94 мм) и селезенки (137 × 45 мм) выявлено увеличение висцеральных ЛУ: мезентериальные – до 32 × 24 мм, забрюшинные – 20 × 13 мм, у ворот селезенки – 13 × 8 мм. Размеры почек были в пределах нормы, признаков нарушения оттока мочи не выявлено.

В анализах крови гемоглобин, количество тромбоцитов и лейкоцитов с лейкоцитарной формулой были в пределах нормы (лейкоциты – $5,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 120 г/л, тромбоциты – $240 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные нейтрофилы – 63 %, лимфоциты – 26 %, моноциты – 11 %); отмечено увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30 мм/ч. Обнаружены гиперурикемия (мочевая кислота – 531 мкмоль/л), уремия (мочевина – 20,0 ммоль/л, креатинин – 252 мкмоль/л), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 33 мл/мин, а также протеинурия по смешанному типу (суточная протеинурия – 3–4 г), лейкоцитурия, микрогематурия (лейкоциты – 28–30 в поле зрения, эритроциты – 8–12 в поле зрения).

При иммунохимическом исследовании не обнаружена моноклональная секреция. Иммуноглобулины (Ig) IgG и IgM были в пределах нормы, а уровень поликлонального IgA несколько повышен (358 МЕ/мл). Также был увеличен уровень содержания κ- и λ-свободных легких цепей (СЛЦ) (κ-СЛЦ – 145 мг/л, λ-СЛЦ – 83,3 мг/л) с минимальным нарушением соотношения κ/λ-СЛЦ (1,8). Методом электрофореза и иммунофиксации белок Бенс-Джонса не выявлен.

Учитывая, что при ранних эндоскопических исследованиях желудка определялось утолщение его слизистой оболочки и результаты нескольких биопсий были неинформативными, выполнена эндоскопическая ультрасонография желудка (рис. 1), при которой выявлена инфильтрация слизистой оболочки на всем протяжении желудка; очаговое и сегментарное утолщение подслизистого и мышечного слоев в области антрума, а также угла и тела желудка до 35–37 мм; на своде большой кривизны обнаружено образование размером 30 мм; по малой кривизне сразу за пищеводно-желудочковым переходом выявлялось полукруглое утолщение подслизистой оболочки до 4–5 мм; отмечено увеличение перигастральных ЛУ и ЛУ в области чревного ствола до 7–17 мм.

При гистологическом исследовании гастробиоптата (рис. 2) обнаружена лимфоидная инфильтрация диффузно-нодулярного характера, представленная мелкими лимфоидными клетками, экспрессирующими CD20 и MUM1 и не экспрессирующими CD10, BCL2, CD23.

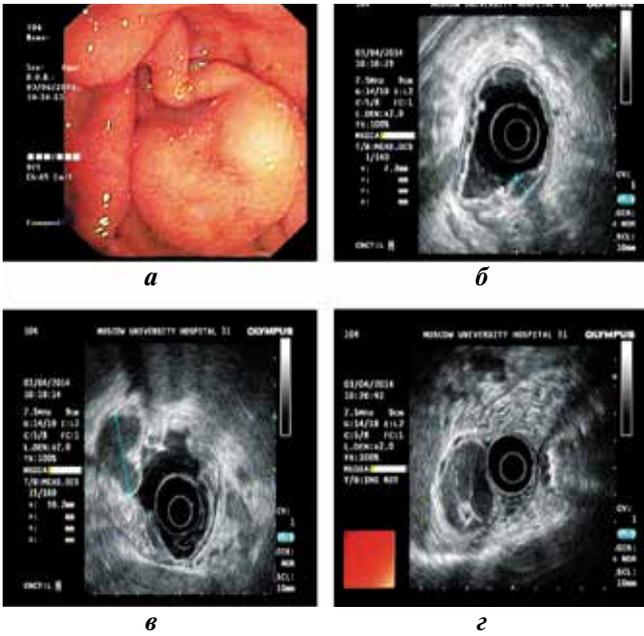


Рис. 1. Больной Ф., эндоскопическая ультрасонография желудка: а – отек слизистой оболочки на всем протяжении желудка; множественные уплощенные эрозии с налетом гематина; б – очаговое и сегментарное утолщение подслизистой оболочки; в, г – гипохозогенное, однородной структуры, овально-округлой формы образование в подслизистом слое размером до 30 мм; перигастральные ЛУ

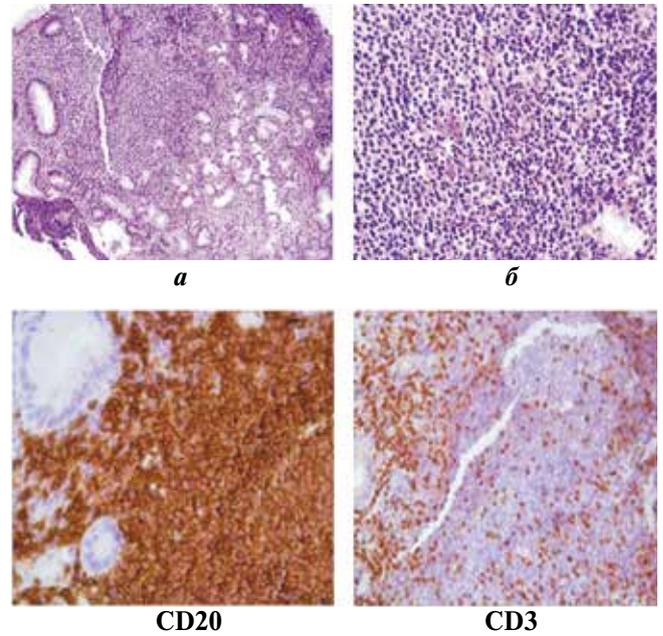


Рис. 2. Больной Ф., гистологическое (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимическое исследования гастробиоптата. Лимфоидная пролиферация диффузно-очагового характера (а, $\times 100$), представленная мелкими лимфоидными клетками (б, $\times 400$), позитивными по CD20. Среди них встречается небольшое количество CD3-позитивных клеток

CD3-позитивные клетки определялись в небольшом количестве.

Тест на наличие антигена *Helicobacter pylori* в гастробиоптате был отрицательный, антитела к нему в крови не обнаружены.

В трепанате также обнаружено мелко- и крупноочаговое меж- и паратрабекулярное скопление мелких лимфоидных клеток, позитивных к CD20 и MUM1.

На основе клинических, лабораторных, функциональных методов обследования, морфологического и иммуногистохимического исследований гастробиоптата и костного мозга установлен диагноз: В-клеточная ЛМЗ с поражением желудка, висцеральных ЛУ (мезентериальных, забрюшинных и у ворот селезенки), костного мозга; поражение почек и почечная недостаточность неясного генеза.

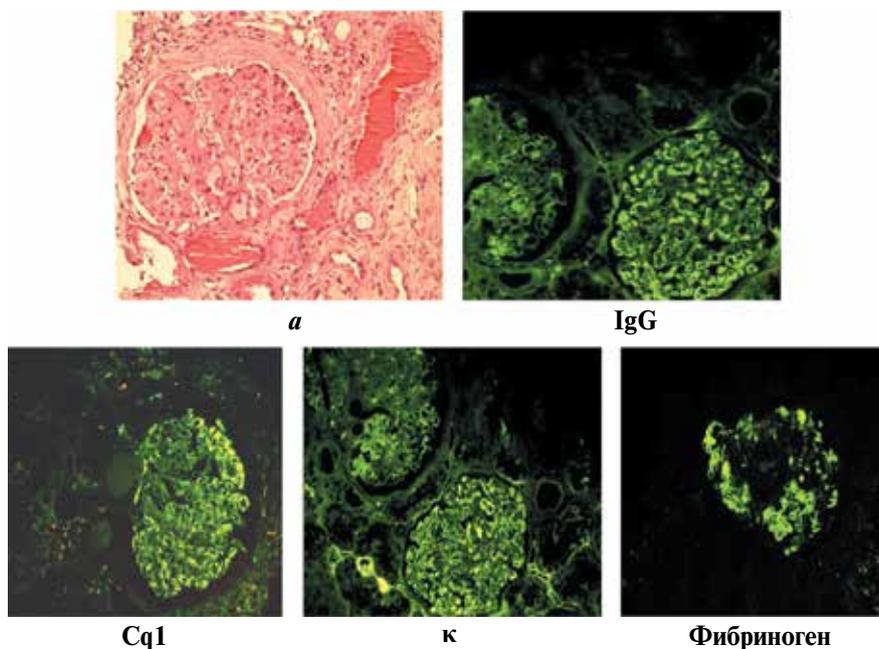


Рис. 3. Больной Ф., гистологическое (а; окраска гематоксилином и эозином) и иммунофлуоресцентное исследования биоптата почки

Для выяснения характера поражения почек выполнена биопсия почки. При гистологическом исследовании биоптата почки (рис. 3а) обнаружено утолщение базальной мембраны капилляров (БМК), расширение и склероз отдельных сосудистых петель, эритроциты и белковые флукуляты в просвете капилляров. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии. Очаговый склероз стромы. Амилоид не найден.

При иммунофлуоресцентном исследовании определена фиксация IgG, IgA, IgM, C3, Cq1 на БМК очагово-гранулярного характера. Легкие цепи (κ -, λ -) и фибриноген фиксированы на БМК очагово-комковатого характера.

Электронная микроскопия не проводилась, так как доставленный материал был представлен фиброзной тканью. Данные морфологического и иммунофлуоресцентного исследований биоптата почки позволили установить мезангиопролиферативный гломерулонефрит в сочетании с тромботической микроангиопатией (ТМА). Учитывая, что выбор программ химиотерапии лимфом, сопровождающихся почечной недостаточностью, ограничен из-за нефротоксичности ряда применяемых в лечении препаратов, проведена терапия с использованием комбинации бендамустина с ритуксимабом (BR): ритуксимаб назначали в дозе 375 мг/м² внутривенно в 1-й день курса, бендамустин – 90 мг/м² внутривенно во 2-й и 3-й дни курса [11]. Курсы повторяли через 28 дней. Химиотерапия проводилась на фоне постоянной антикоагулянтной терапии (гепарин, клексан), учитывая наличие у пациента ТМА. После 5 курсов по программе BR достигнута полная ремиссия лимфомы и отмечено улучшение функции почек, купированы протеинурия и микрогематурия, уровень креатинина уменьшился с 252 до 190 мкмоль/л, СКФ возросла с 33 до 50 мл/мин. Осложнений в ходе терапии не наблюдалось. Длительность наблюдения составила 21 мес, полная ремиссия сохраняется по настоящий период – 16 мес.

Описанный клинический случай наглядно демонстрирует трудность диагностики экстранодальных поражений. При утолщенной слизистой оболочке желудка ее беспорядочная биопсия часто неинформативна, что может стать причиной постановки неправильного диагноза. В таких случаях эндоскопическая ультрасонография желудка определяет наличие очагов поражения в подслизистых слоях желудка, их размеры и четкую локализацию. Последующая прицельная глубокая биопсия желудка и гистологическое и иммуногистохимическое исследования гастробиоптата позволяют установить диагноз. Наличие признаков дисфункции почек послужило основанием для биопсии почки. Морфологически установлен мезангиопролиферативный гломерулонефрит в сочетании с ТМА. Иммунокомплексный характер поражения доказан на основании иммунофлуоресцентного исследования. Однако дифференциальный диагноз между первичным гломерулонефритом и гломерулонефритом, ассоциированным с лимфомой, в этом случае не представлялся возможным, так как не была обнаружена моноклональная

секреция и секреция криоглобулина. Принимая во внимание, что признаки поражения почек появились параллельно с симптомами лимфатической опухоли и что на фоне специфической противоопухолевой терапии достигнута не только ремиссия основного заболевания, но и улучшение функции почек, можно думать о патогенетической взаимосвязи этих 2 заболеваний.

Селезеночная ЛМЗ (СЛМЗ) составляет 20 % среди ЛМЗ и 3 % среди НХЛ. Заболевание чаще возникает в возрасте старше 50 лет. Основным проявлением болезни является спленомегалия. Симптомы интоксикации возникают редко. У 1/3 больных может быть обнаружена моноклональная протеинемия, несколько чаще – гипергаммаглобулинемия, изредка выявляется повышение вязкости крови.

Морфологически СЛМЗ свойственна нодулярная инфильтрация белой пульпы селезенки малыми лимфоцитами с вариабельной степенью вовлечения зоны красной пульпы. Могут выявляться «разбросанные» бластные клетки в зоне инфильтрации; иногда наблюдается плазмоклеточная дифференцировка опухолевых клеток (инфильтраты плазматических клеток присутствуют в центре фолликулов белой пульпы). Опухолевые изменения селезенки выявляются всегда, независимо от ее размера, и даже если установлено только поражение костного мозга.

ЛМЗ нередко ассоциируется с гепатитом С, при этом в 40–60 % случаев определяется циркулирующий криоглобулин, из них в 5–10 % случаев наблюдается клиника васкулита [12], при котором органами-мишенями являются прежде всего кожа, суставы, нервная система и почки. Поражение почек при криоглобулинемии определяется у 1/3 больных (20–35 %) [13–15]. Описаны случаи развития острого или хронического мембранопротрофиеративного гломерулонефрита с субэндотелиальным расположением депозитов, представленных криоглобулином и IgMк [14–16]. Клинически отмечаются острый нефротический (в 20 % случаев) или острый нефритический синдром (25 %) [15, 17], артериальная гипертензия (80 %). Хроническая почечная недостаточность развивается в 10–20 % случаев в течение 10 лет на фоне криоглобулинемии [15].

Приводим клинический пример СЛМЗ, ассоциированной с поражением печени, костного мозга, висцеральных ЛУ, почки, моноклональной гаммапатией и криоглобулинемией и сопровождающейся хроническим гепатитом С.

Клинический случай 2

Больная X., 38 лет, с диагнозом хронический гепатит С наблюдалась в медицинском учреждении по месту жительства в течение 6 лет (с 2006 по 2012 г.). Через 3 года от начала заболевания (в 2009 г.) выявлены спленомегалия (200 × 106 × 98 мм по данным УЗИ) и умеренная гепатомегалия (размер левой доли – 124 × 57 мм, правой доли – 194 × 123 мм по данным УЗИ), незначительный лейкоцитоз (12 × 10⁹/л) и абсолютный лимфо-

цитоз (65–76 %). К 2012 г. отмечено дальнейшее увеличение размера селезенки (305 × 107 мм по данным УЗИ) и появление увеличенных висцеральных ЛУ (в области воротной вены до 38 × 24 мм, в проекции малого сальника – 32 × 17 мм, у ворот селезенки – 24 × 11 мм, а также мезентериальных – 16 × 8 мм, забрюшинных – 23 × 11 мм). При этом тромбоз в системе портальной и печеночных вен, селезеночной и нижней полой вен не обнаружен. В анализе крови определялись умеренная анемия (гемоглобин – 82 г/л), тромбоцитопения (112×10^9 /л), лейкоцитоз ($17,32 \times 10^9$ /л), лимфоцитоз (95 %), нейтропения (5 %), увеличение СОЭ (74 мм/ч). Креатинин, мочевина, мочевая кислота, трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза были в пределах нормы, уровень лактатдегидрогеназы был несколько повышен (566 Ед/л). СКФ составляла 70 мл/ч.

При иммунохимическом исследовании сыворотки определены выраженная гипогаммаглобулинемия, моноклональная секреция IgMк (13,7 г/л); снижение IgG (88 МЕ/мл) и повышение уровня поликлонального IgA (368 МЕ/мл), а также β 2-микроглобулина (12 мг/л), С-реактивного белка (7,85 мг/л) и высокая концентрация криоглобулина (++++). Белок Бенс-Джонса в моче при электрофоретическом исследовании и методом иммунофиксации не выявлен.

Методом проточной флуориметрии определен В-клеточный фенотип лимфоидных клеток в периферической крови. Выявлена экспрессия на лимфоцитах CD19, CD20, CD23, к-легких цепей и отсутствие экспрессии CD10 и CD5.

В миелограмме количество лимфоцитов составляло 78 %. В трепанобиоптате обнаружена диффузная мономорфная мелкоклеточная лимфоидная инфильтрация (рис. 4). При иммуногистохимическом исследовании основная масса мелких лимфоидных клеток экспрессировала CD20 и единичные клетки – CD23; CD10, CD5 не экспрессировались. Единичные лимфоидные клетки были CD3-положительными (см. рис. 4).

Таким образом, спленомегалия, висцеральная лимфаденопатия, лейкоцитоз, лимфоцитоз в периферической крови и в миелограмме, диффузная мелкоклеточная лимфоидная пролиферация в трепанате, позитивность лимфоидных клеток по CD19, CD20, клональность по к-типу указывали на В-клеточную природу лимфоидной опухоли. Высокая концентрация криоглобулина, состоящая из моноклонального IgMк и поликлонального IgA, свидетельствовала о криоглобулинемии II типа.

При вирусологическом исследовании определены положительные результаты тестов к анти-HCV, анти-HCV-core и отрицательные – к анти-HCV NS3, анти-HCV NS4, анти-HCV NS5. Методом полимеразной цепной реакции обнаружена РНК вируса гепатита С, количественно составлявшая $1,4 \times 10^5$ МЕ/мл. При эластографии печени установлен фиброз стадии F1 по шкале MTTAVIR. Полученные данные позволяли считать, что у пациентки хронический гепатит (HCV RNA+, генотип 1b) малой степени активности.

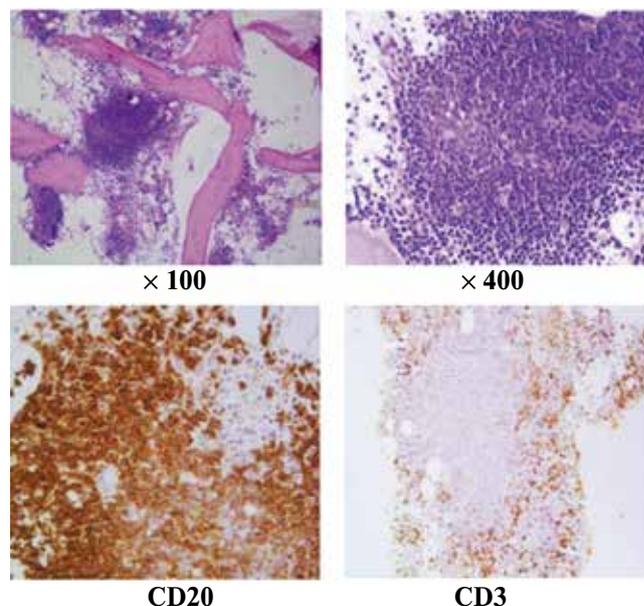


Рис. 4. Больная X., гистологическое (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимическое исследования костного мозга

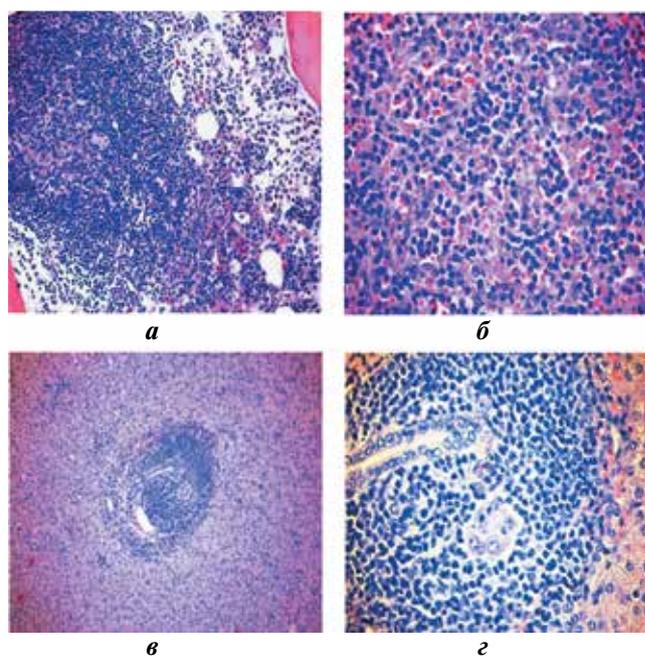


Рис. 5. Больная X., гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином). Биоптат селезенки (а – $\times 200$; б – $\times 400$): мелкоклеточная лимфоидная пролиферация в красной и белой пульпе. Биоптат печени (в – $\times 200$; г – $\times 400$): признаки белковой дистрофии гепатоцитов, в портальных трактах – фиброз и лимфоидная инфильтрация из мелких клеток

Большие размеры селезенки, анемия и тромбоцитопения явились показанием к спленэктомии. 26.06.2012 выполнена спленэктомия, без осложнений. Размер удаленной селезенки – 38 × 20 × 15 см. Во время операции произведена также биопсия печени и, учитывая снижение СКФ, а также смешанную криоглобулинемию при малой степени активности гепатита, биопсия почки. При гистологическом исследовании селезенки и печени

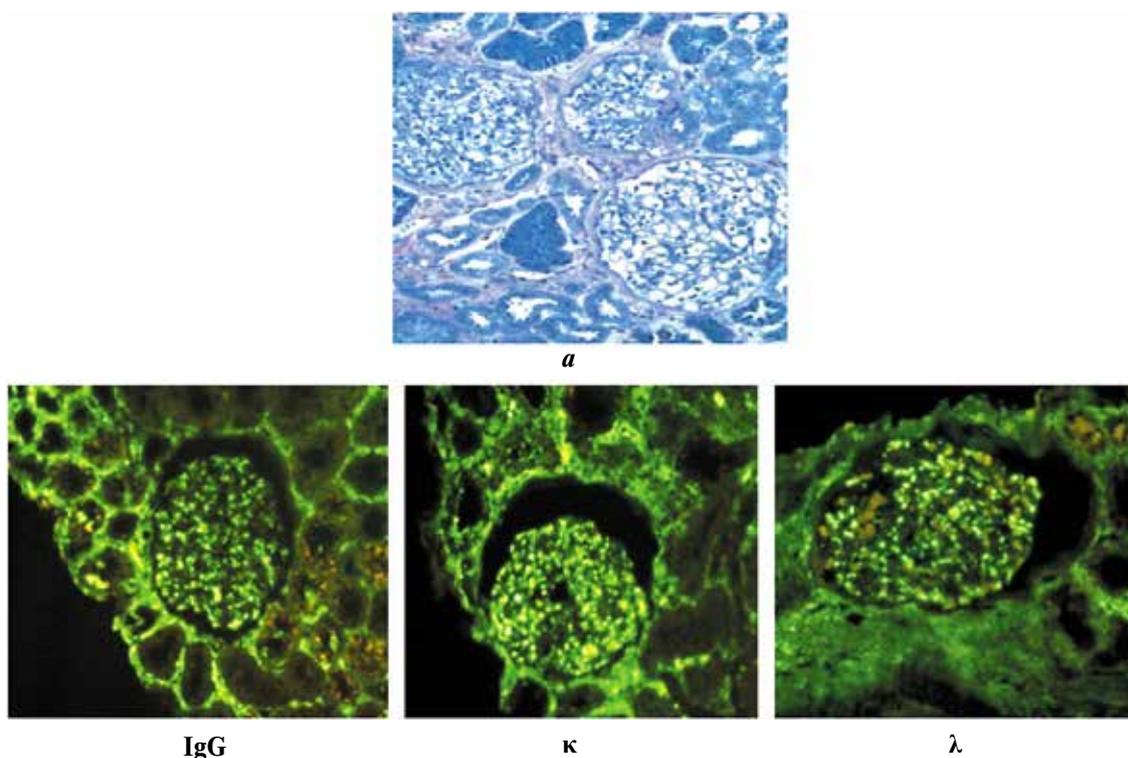


Рис. 6. Больная X., гистологическое и иммунофлуоресцентное исследования биоптата почки. Очаговое утолщение БМК (а, окраска метиленовым синим и фуксином, $\times 200$), очаговое расширение мезангия, очаговая пролиферация мезангиоцитов. Очаговая фиксация IgG на БМК клубочка, вдоль тубулярной базальной мембраны и БМК интерстиция; очаговая фиксация легких к-цепей на БМК клубочка, вдоль тубулярной базальной мембраны и БМК интерстиция; очаговая фиксация легких λ -цепей на БМК клубочка

обнаружена мелкоклеточная опухолевая лимфоидная пролиферация (рис. 5).

При гистологическом исследовании нефробиоптата обнаружена очаговая инфильтрация в паренхиме почки, представленная мелкими лимфоцитами, которые при иммуногистохимическом исследовании имели реактивный характер. Периваскулярный склероз. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии. Отдельные канальцы с расширенным просветом заполнены белковыми цилиндрами. В клубочках отмечались очаговое утолщение БМК, очаговое расширение мезангия, очаговая пролиферация мезангиоцитов, что укладывалось в картину гломерулопатии с минимальными изменениями (рис. 6). Очаговый склероз стромы. При окраске конго красным амилоид не выявлен.

При иммунофлуоресцентном исследовании обнаружена фиксация IgG, IgM, IgA на БМК очагового крупно- и мелкогранулярного характера в клубочках. В отдельных клубочках на БМК наблюдалась фиксация легких к- и λ -цепей Ig очагового гранулярного характера, при этом свечение с антителами к λ -цепям было менее интенсивным (см. рис. 6).

Методом электронной микроскопии изучены 2 клубочка с одностипными изменениями (рис. 7). БМК с участками неравномерного утолщения. Субэндотелиально обнаруживается большое количество мелких рыхлых размывающихся иммунных комплексов. Мезангий расширен незначительно, количество мезангиоцитов не превыша-

ет 3. Между отростками мезангиоцитов выявляются немногочисленные иммунные комплексы. На местах разрушенных иммунных комплексов и в мезангии обнаруживаются небольшие скопления хаотически расположенных тубулярных структур, диаметром около 12 нм. Наблюдается очаговая субатрофия подоцитов и эндотелиоцитов. Подоциты в состоянии жировой и вакуольной дистрофии, малые отростки очагово редуцированы. Приведенные данные свидетельствуют о наличии у пациентки картины фибриллярного гломерулонефрита.

Таким образом, по данным гистологического и иммунофлуоресцентного исследований биоптата почки обнаружена картина гломерулонефрита с признаками

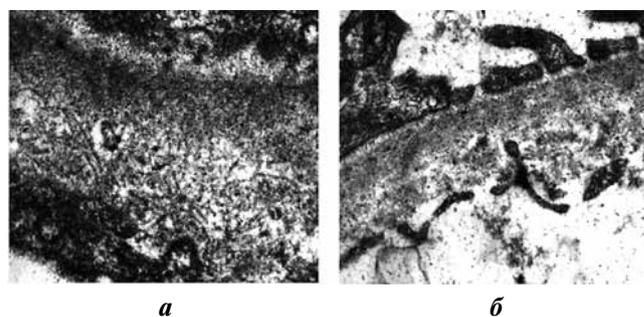


Рис. 7. Больная X., электронно-микроскопическое исследование биоптата почки ($\times 60\,000$): а — скопление в мезангии хаотически расположенных тубулярных структур диаметром около 12 нм; б — мелкие иммунные комплексы, расположенные субэндотелиально

минимальных изменений. Однако электронно-микроскопическое исследование позволило установить фибриллярный гломерулонефрит. Учитывая данные дополнительных морфологических исследований, установлен диагноз: В-клеточная СЛМЗ с поражением печени, костного мозга, висцеральных ЛУ, ассоциированная с фибриллярным гломерулонефритом; моноклональная секреция IgMκ; криоглобулинемия II типа; хронический гепатит С с незначительной степенью активности (HCV RNA+, генотип 1b).

Учитывая высокую концентрацию криоглобулина, на этапе диагностического исследования проводился плазмаферез № 5. Однако уровень криоглобулина снижался кратковременно. Данный факт и низкая степень активности гепатита С косвенно свидетельствовали, что криоглобулинемия с большей вероятностью была продуктом секреции В-клеточной лимфоидной опухоли.

После спленэктомии в раннем послеоперационном периоде наблюдался гипертромбоцитоз ($600-800 \times 10^9/\text{л}$), осложнившийся тромбозом селезеночной вены. На фоне круглосуточной антикоагулянтной (гепарин 1000 ЕД/ч внутривенно, круглосуточно инфузатом в течение 10 дней, затем фраксипарин по 0,3 мл (2850 МЕ) 2 раза в день подкожно в течение 1 мес) и антиагрегантной (тромбо АСС 100 мг/сут) терапии достигнута полная реканализация селезеночной вены. Количество тромбоцитов в течение 1 мес снизилось до $350-400 \times 10^9/\text{л}$. В течение 3 мес наблюдения после операции отмечалось увеличение количества и размеров внутрибрюшных и забрюшинных ЛУ, размеры печени оставались увеличенными, а также сохранялась высокая концентрация криоглобулина. Все это свидетельствовало о тенденции к прогрессии заболевания. Учитывая прогрессию заболевания и распространенность опухолевого процесса (вовлечение висцеральных ЛУ, селезенки, печени, костного мозга), ассоциацию лимфомы с фибриллярным гломерулонефритом, а также криоглобулинемию, было решено начать терапию по программе BR: ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день, бендамустин по 90 мг/м² во 2-й и 3-й дни курса внутривенно, курс повторялся через 28 дней. После 4 курсов терапии достигнута полная редукция висцеральных ЛУ, уменьшение размера печени до нормальных значений, полностью купирована секреция криоглобулина и моноклонального IgMκ, а также нормализовался уровень β2-микроглобулина и ревматоидного фактора. При контрольной трепанобиопсии обнаруживалось небольшое скопление лимфоидных клеток, которые при иммуногистохимическом исследовании экспрессировали CD3 и не экспрессировали CD20, CD79a, PAX5, CD30, что указывало на реактивный характер лимфоидной пролиферации. Общая выживаемость составила 29 мес, бессобытийная — 20 мес.

Таким образом, в этом случае описана В-клеточная СЛМЗ, ассоциированная с гепатитом С и фибриллярным гломерулонефритом, сопровождающаяся криоглобулинемией и моноклональной секрецией IgMκ. Клинически и лабораторно явных признаков пораже-

ния почек у пациентки в дебюте заболевания не наблюдалось, но снижение СКФ, наличие моноклональной секреции и высокая концентрация криоглобулина послужили основанием для биопсии почки. При гистологическом исследовании нефробиоптата обнаружена картина нефрита с минимальными изменениями. Однако данные электронной микроскопии позволили установить фибриллярный гломерулонефрит, имеющий неблагоприятный прогноз. После спленэктомии не было отмечено улучшения, наоборот, определялась тенденция к прогрессии опухолевого процесса. Терапия комбинацией BR оказалась эффективной. Достигнута полная ремиссия ЛМЗ, СКФ восстановлена до нормальных значений, купирована секреция криоглобулина и моноклонального IgMκ.

Обсуждение

ЛМЗ является одним из вариантов индолентных НХЛ, который составляет 1/3 (35 %) среди всех лимфом. Согласно современным представлениям, патогенетическое значение в возникновении ЛМЗ имеет хроническая иммунная стимуляция на фоне хронического инфекционного очага или аутоиммунного заболевания. Известна некоторая взаимосвязь между инфицированностью *Helicobacter pylori* и MALT-лимфомой желудка, *Borrelia burgdorferi* и ЛМЗ кожи, *Chlamydia psittaci* и ЛМЗ глазной орбиты, *Campylobacter jejuni* и иммунопролиферативным заболеванием тонкой кишки (immunoproliferative small intestine disease, IPSID), вирусом гепатита С и СЛМЗ. Экстранодальная ЛМЗ, протекающая с гломерулопатией, встречается редко и преимущественно наблюдается при прогрессии лимфоидной опухоли; в дебюте заболевание диагностируется редко, что может не соответствовать действительности, так как часто игнорируются незначительные симптомы поражения почек и не выполняется диагностическая биопсия почки [18].

В обоих наших наблюдениях симптомы поражения почек отмечались при манифестации лимфомы. В 1-м случае наблюдались протеинурия, артериальная гипертензия, возрастание уровня креатинина, снижение СКФ. Генез поражения почек неясен, у пациента не отмечалось хронической инфекции, не был обнаружен антиген *Helicobacter pylori* и не выявлена моноклональная секреция, хотя отмечен повышенный уровень κ-СЛЦ, но значение его в генезе поражения почки не доказательно. Морфологически при исследовании нефробиоптата установлен мезангиопролиферативный гломерулонефрит и определены признаки ТМА. Методом иммунофлуоресценции подтвержден иммунокомплексный характер поражения почки. Несмотря на то, что экстранодальные формы ЛМЗ относятся к медленно прогрессирующим, в демонстрируемом случае показано, что со времени появления первых признаков заболевания в течение 6 мес наблюдалось вовлечение в опухолевый процесс желудка, висцеральных ЛУ, костного мозга и почек, т. е. быстрая прогрессия опухоли.

Во 2-м случае при СЛМЗ с поражением висцеральных ЛУ, костного мозга, печени наблюдалась скудная клиническая симптоматика поражения почек — только незначительное снижение СКФ при нормальном уровне креатинина, но выявлена моноклональная секрция IgMκ и выраженная секрция криоглобулина, которые имели значение в генезе развития фибриллярного гломерулонефрита. Роль вируса гепатита С в генезе лимфомы дискутабельна, а в развитии гломерулонефрита — неизвестна. Частота сочетания гепатита С с В-клеточной НХЛ колеблется от 9 до 37 %, что значительно выше по сравнению с другими гематологическими заболеваниями в общей популяции [19–21]. Известно, что лимфомы с низкой степенью злокачественности наиболее часто ассоциируются с гепатитом С, чем лимфомы с высокой злокачественностью [19].

Выбор терапии был достаточно сложным. С одной стороны, имевший место в обоих случаях гломерулонефрит, наличие сопутствующего гепатита С (у 1 пациента) ограничивали выбор программ химиотерапии. С другой стороны, учитывая полиорганность поражения с вовлечением в опухолевый процесс костного мозга, имеющую неблагоприятный прогноз, необходимо было проводить терапию в полной дозе. Спленэктомия во 2-м случае не позволила достичь улучшения, наоборот, в первые 3 мес отмечались признаки прогрессии заболевания, о чем свидетельствовало увеличение размеров и количества ЛУ, а также повышенные уровни секрции моноклонального IgMκ и криоглобулина.

Терапия, включающая ритуксимаб и бендамустин, оказалась эффективной в обоих случаях. Достигнута полная ремиссия ЛМЗ (общая выживаемость в 1-м и 2-м случае составила 21 и 29 мес, безрецидивная выживаемость — 16 и 20 мес соответственно) и улучшение функции почек, что подтверждает наличие патогенетической взаимосвязи между лимфомой и поражением почек. Следует также отметить, что на терапии по указанной схеме достигнута полная купирование секрции криоглобулина и нормализация биохимических показателей. Следовательно, успешная терапия лимфомы с улучшением функции почек подтверждает паранеопластический характер поражения почек.

Заключение

При диагностике лимфом особое внимание следует уделять симптомам поражения почек. Ранняя диагностика клинических и лабораторных признаков поражения почек, а также морфологическое, иммунофлуоресцентное и электронно-микроскопическое исследования биоптата почек позволяют не только определить характер поражения, но и выбрать менее нефротоксичную и более эффективную программу терапии. Комбинация BR является эффективной и не нефротоксичной программой при экстранодальной ЛМЗ и СЛМЗ, протекающих с поражением почек, костного мозга, секрцией криоглобулина, моноклонального IgMκ и сопровождающихся гепатитом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pelstring R.J., Essell J.H., Kurtin P.J. et al. Diversity of organ site involvement among malignant lymphomas of mucosa-associated tissues. *Am J Clin Pathol* 1991;96(6):738–45.
2. Peces R., Vega-Cabrera C., Peces C. et al. MALT B-cell lymphoma with kidney damage and monoclonal gammopathy: a case study and literature review. *Nefrologia* 2010;30(6):681–6.
3. Parveen T., Navarro-Román L., Medeiros J. et al. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the kidney. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117(8):780–3.
4. Colovic M., Hadzi-Djokic J., Cemerikic V. et al. Primary MALT lymphoma of the kidney. *Hematol Cell Ther* 1999;41(5):229–32.
5. Stokes M.B., Wood B., Alpers Ch.E. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with low-grade B-cell lymphoma presenting in the kidney. *Clin Nephrol* 2002;57(4):303–9.
6. Tuzel E., Mungan M., Yorukoglu K. et al. Primary renal lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Urology* 2003;61(2):463.
7. Qiu L., Unger P.D., Dillon R.W., Strauchen J.A. Low-grade mucosa associated lymphoid tissue lymphoma involving the kidney. Report of 3 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(1):86–9.
8. Jindal B., Sharma S.C., Das A., Banerjee A.K. Indolent behavior of low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the kidney. *Urol Int* 2001;67(1):91–3.
9. Kato Y., Hasegawa M., Numasato S. et al. Primary mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphoma arising in the kidney. *Int J Urol* 2008;15(1):90–2.
10. Garcia M., Konoplev S., Morosan C. et al. MALT lymphoma involving the kidney: a report of 10 cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2007;128(3):464–73.
11. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Гемджян Э.Г. и др. Опыт терапии хронического лимфолейкоза, сопровождающе-
- гося почечной недостаточностью. *Терапевтический архив* 2014;(12):37–41. [Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Gemdzhyan E.G. et al. Experience in the treatment of chronic lymphocytic leukemia, accompanied by renal insufficiency. *Terapevticheskiy archive = Therapeutic Archives* 2014;(12):37–41. (In Russ.)].
12. Nagasaka A., Takahashi T., Sasaki T. et al. Cryoglobulinemia in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection: host genetic and virological study. *J Med Virol* 2001;65(1):52–7.
13. Monti G., Galli M., Invernizzi F. et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. QJM* 1995;88(2):115–26.
14. Mazza C., Tirelli U., Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Dig Liver Dis* 2005;37(4):219–26.

15. Chelioti E., Efthimiou E., Sotiraki M. et al. Splenic marginal zone lymphoma and concurrent membranoproliferative glomerulonephritis with IgM κ deposits in a HCV-seropositive patient. *Nephrourol Mon* 2014;6(4):e18391.
16. Beddhu S., Bastacky S., Johnson J.P. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(5): 398–409.
17. Charitaki E., Liapis K., Moutzouris D.A. et al. Primary renal MALT lymphoma presenting with cryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(11):3819–21.
18. Джумабаева Б.Т., Никитин Е.А., Капланская И.Б. и др. Хронический лимфолейкоз и рак почки: обзор литературы и собственные клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология* 2013;(1):68–73. [Dzhumabaeva B.T., Nikitin E.A., Kaplanskaya I.B. et al. Chronic lymphocytic leukemia and kidney cancer: review of the literature and own experiences. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;(1):68–73. (In Russ.)].
19. Zuckerman E., Zuckerman T. Hepatitis C and B-cell lymphoma: the hemato-hepatologist linkage. *Blood Rev* 2002;16(2):119–25.
20. Ferri C., Caracciolo F., Zignego A.L. et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88(11):392–4.
21. Duberg A.S., Nordstrom M., Torner A. et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005;41(3):652–9.

Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с выраженной плазмноклеточной дифференцировкой: вариант опухоли из клеток Мотта?

У.Л. Джулакян, В.Н. Двирнык, Л.П. Менделеева

ФГБУ ГНЦ Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Унан Левоневич Джулакян julhakyau.h@blood.ru

Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (СЛКМЗ) — редкая В-клеточная неходжкинская лимфома, представленная морфологически зрелыми лимфоидными клетками, по своим иммунологическим характеристикам соответствующими лимфоцитам маргинальной зоны вторичного фолликула. Плазмноклеточная дифференцировка может быть при лимфоме из клеток маргинальной зоны, однако описанный нами случай — единственный при селезеночной В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны, представленный в субстрате опухоли обилием клеток Мотта.

Случай СЛКМЗ, который мы приводим, — 1-й представленный клетками Мотта и 2-й описанный в России.

Пока это единственное наблюдение среди накопленного материала по селезеночным лимфомам. Для морфологической картины характерны выраженная пролиферация моноклональных лимфоидных клеток с плазмноклеточной дифференцировкой с наличием клеток Мотта и интенсивная внутриклеточная секреция иммуноглобулинов при СЛКМЗ.

Ключевые слова: селезеночная В-клеточная лимфома, клетки Мотта, цитология, гистохимия, иммуноглобулины, kappa, иммуногистохимическое исследование

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-34-37

Splenic B-cell marginal zone lymphoma with marked plasmocytic differentiation: tumor variant from Mott cells?

U.L. Julhakyau, V.N. Dvirnyk, L.P. Mendeleeva

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia

Splenic B-cell marginal zone lymphoma (SMZL) — a rare B-cell non-Hodgkin's lymphoma, which is represented morphologically by mature lymphoid cells, corresponding to lymphocytes of secondary follicles marginal zone by immunological characteristics. Plasma cell differentiation can be in marginal zone lymphoma, but we described a single case of abundance of Mott cells as a tumor substrate in splenic B-cell marginal zone lymphoma.

We present the first case of SMZL represented by Mott cells. This was the second case of Mott cells tumor described in Russia.

This observation is the only case among the collected material of splenic lymphomas. The morphological pattern is characterized by marked proliferation of monoclonal lymphoid cells with plasma cell differentiation with presence of Mott cells and is evidence of intense intracellular secretion of immunoglobulins.

Key words: splenic B-cell lymphoma, Mott cells, cytology, histochemistry, immunoglobulins, kappa, immunohistochemical study

Введение

Шаровидные цитоплазматические структуры, называемые тельцами Рассела, были обнаружены У. Расселом в 1890 г. [1, 2], он представлял их как паразитические грибы — этиологический фактор рака. Они возникают в результате дефекта секреции иммуноглобулина (Ig) в плазматических клетках и накопления его в расширенных цистернах эндоплазматической сети. Такие клетки не теряют жизненную функцию [3, 4]. Клетки Мотта — плазматические, они заполнены тельцами Рассела и возникают при заболеваниях, сопровождающихся хронической антигенной стимуляцией, нарушенном иммунном ответе, лимфопролиферативных заболеваниях, таких как множественная миелома, В-клеточные лимфомы, а также при тирео-

идите Хашимото, ревматоидном артрите и язвенном колите [5–11].

Е. Мотт в 1905 г. [12] впервые описал эти клетки, которые в дальнейшем назвали в его честь. В последующих исследованиях выявили, что эти плазматические клетки содержат в основном Ig класса М (IgM) [13–15]. Клетки Мотта могут иметь различную морфологическую картину в зависимости от размеров и количества телец Рассела [16]. Они бывают перстневидные (из-за нахождения ядра на периферии в связи с перемещением внутриклеточным Ig) [17] и моруловидные [18].

В литературе тельца Рассела и клетки Мотта подробно описаны при экстранодальной лимфоме из клеток маргинальной зоны типа MALT-лимфомы желуд-

ка. В гистологических препаратах эти клетки среди большого компонента полиморфного лимфоидного инфильтрата фиксируются в небольшом количестве. Однородные накопления телец Рассела и обилие клеток Мотта при опухолевом процессе являются редким событием и не очень ясно охарактеризованы в литературе [19]. В отечественных источниках удалось найти лишь одно описание морфологической картины лимфомы желудка с выраженной плазмоцитарной дифференцировкой с кольцеобразными перстневидными клетками Мотта [20].

Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (СЛКМЗ) – В-клеточная опухоль, представленная морфологически зрелыми лимфоидными клетками, по своим иммунологическим характеристикам соответствующими лимфоцитам маргинальной зоны вторичного фолликула. Клинически характеризуется спленомегалией, умеренным лимфатическим лимфоцитозом, обычно очаговым поражением костного мозга, иногда умеренной секрецией моноклонального Ig в сыворотке (обычно IgM или Ig класса G (IgG)) и/или моче и относительно доброкачественной природой [21–24].

В данной статье представлен единичный случай СЛКМЗ, морфологически состоящей из пластов клеток Мотта. Это 2-й случай опухоли из клеток Мотта, описанный в России [20].

Клинический случай

В апреле 2009 г. в Гематологический научный центр обратилась пациентка 67 лет с жалобами на фебрильную лихорадку, тяжесть в левом подреберье. При обследовании обнаружили спленомегалию, размер которой по данным ультразвукового исследования составлял 158×55 мм, и лимфаденопатию в виде увеличенных абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов. Периферической лимфаденопатии и гепатомегалии на момент обращения не выявлено.

В гемограмме была обнаружена треххрестковая цитопения (гемоглобин до 89 г/л, тромбоциты до 102×10^9 /л, лейкоциты $3,4 \times 10^9$ /л) без лимфоцитоза. Иммунохими-

ческое исследование белков сыворотки выявило парапротеин М-каппа до 2,3 г/л.

Учитывая треххрестковую цитопению, спленомегалию и висцеральную лимфаденопатию, а также секрецию парапротеина М-каппа, у больной заподозрили лимфому селезенки, в связи с чем ей выполнили трепанобиопсию костного мозга.

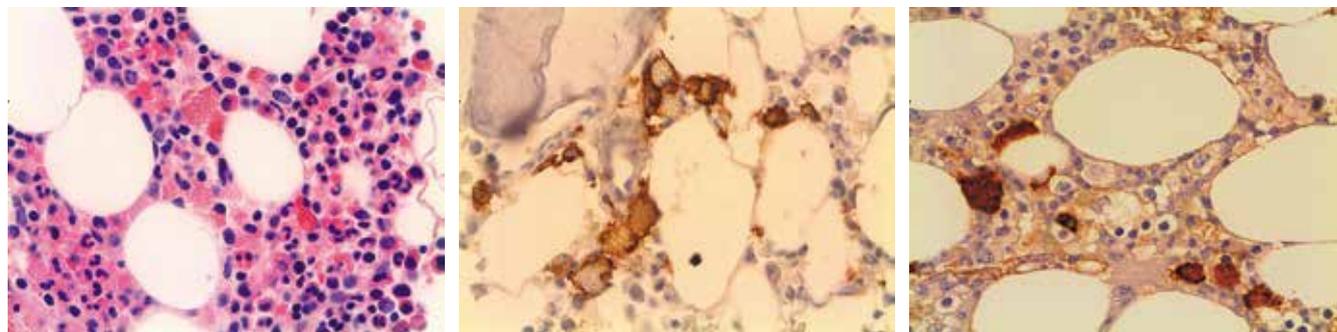
При гистологическом исследовании на фоне деятельного костного мозга выявили единичные интрасинусоидально расположенные скопления крупных клеток с включениями, похожими на фагоциты (рис. 1а). Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование позволило определить их как В-клетки (клетки Мотта), которые экспрессировали CD20 (рис. 1б); каппа легкие цепи Ig (рис. 1в), а также CD38.

Учитывая цитопенический синдром, спленомегалию, секрецию парапротеина М-каппа, возникло подозрение на В-клеточную лимфому селезенки; в апреле 2009 г. пациентке выполнили лечебно-диагностическую спленэктомию [25–27].

При гистологическом исследовании биоптата селезенки обнаружено стирание рисунка ее строения за счет множественных фолликулоподобных структур разного размера, количественный состав которых был представлен небольшими лимфоидными клетками с ядрами округло-овальной и неправильной формы и умеренно выраженной светлой цитоплазмой, наличием в них эозинофильных включений в виде капель разных размеров (рис. 2), также выявленных при цитологическом исследовании отпечатка селезенки, во время которого обнаружили клетку Мотта с цитоплазматическими включениями (рис. 3).

Эти клеточные элементы не вполне соответствовали клеткам, определяемым при зрелоклеточных лимфомах, что осложняло трактовку морфологической картины лимфомы.

В связи с этим выполнили ИГХ-исследование, позволившее выявить экспрессию общего В-клеточного антигена в описываемых клетках, которые имели моноклональную секрецию легких к-цепей Ig и секретировали IgM. Обнаружили массивные скопления IgM-позитивных лимфоидных клеток – клеток Мотта (рис. 4).



а

б

в

Рис. 1. Клетки костного мозга: а – гистологическое исследование трепанобиоптата, окраска гематоксилином и эозином; б, в – ИГХ-исследование трепанобиоптата, $\times 40$

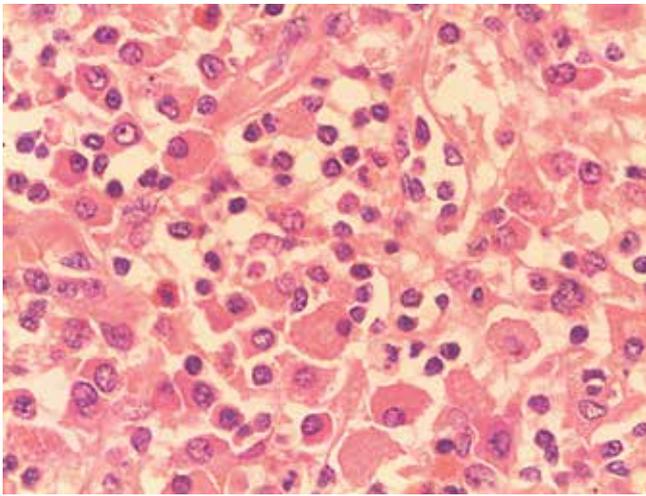


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата селезенки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

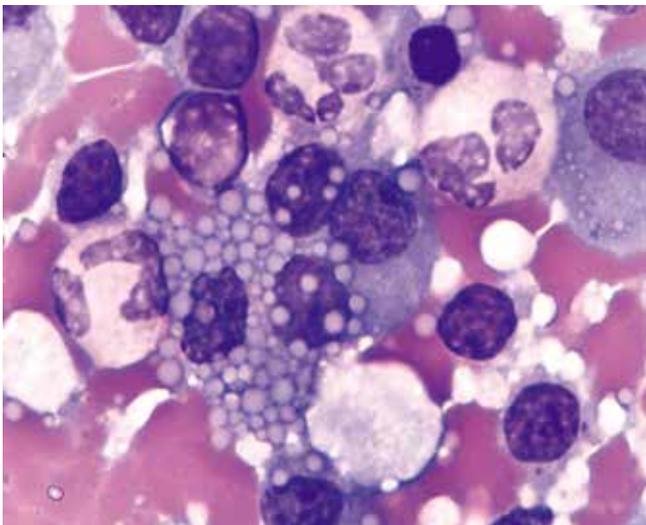


Рис. 3. Отпечаток селезенки, окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 100$

Таким образом, проведенное ИГХ-исследование позволило выявить спектр плазматических клеток с формированием моноклональности. Иммуноморфологическая картина костного мозга и селезенки, клинические данные позволили поставить диагноз СЛКМЗ с обилием клеток Мотта.

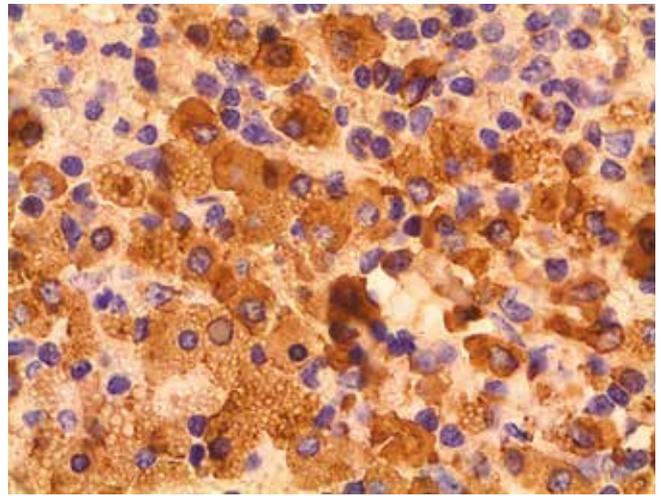


Рис. 4. ИГХ-исследование биоптата селезенки, $\times 40$

Послеоперационный период протекал гладко, отмечалось повышение показателей периферической крови в виде нормализации количества тромбоцитов до $288 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов — до $7,9 \times 10^9/\text{л}$, в динамике с нормализацией гемоглобина.

Заключение

Принимая во внимание иммуноморфологические особенности, трактовать полученные данные было сложно. Учитывая секрецию парапротеина М-каппа, а также выявляемую экспрессию легких цепей Ig опухолевыми клетками, мы пришли к выводу, что это клетки Мотта. В доступной литературе описаны случаи, когда обилие этих клеток при лимфоплазмцитоме трактовалось как наивысшая степень плазмклеточной дифференцировки маргинальной зоны [28].

Вопрос, как должны определяться подобные опухоли с плазмклеточной дифференцировкой — СЛКМЗ или плазмцитомы, остается открытым.

В данном случае ИГХ-картина указывает на селезеночную лимфому из клеток маргинальной зоны с ярко выраженной плазмклеточной дифференцировкой с обилием клеток Мотта, что позволяет определить ее также как опухоль из клеток Мотта [20].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Russell W. An address on a characteristic organism of cancer. Br Med J 1890;2(1563):1356–60.
- Russell W. The parasite of cancer. Lancet 1899;1:1138–41.
- Alanen A., Pira U., Lassila O. et al. Mott cells are plasma cells defective in immunoglobulin secretion. Eur J Immunol 1985;15(3):235–42.
- Valetti C., Grossi C.E., Milstein C. et al. Russell bodies: a general response of secretory cells to synthesis of a mutant immunoglobulin which can neither exit from, nor be degraded in, the endoplasmic reticulum. J Cell Biol 1991;115:983–94.
- van der Twell T.G., Taylor C.R., Parker J.W. Immunoglobulin inclusion in non-Hodgkin's lymphomas. Am J Clin Pathol 1978;69:306–13.
- Gebbers J.O., Otto H.F. Plasma cell alterations in ulcerative colitis. An electron microscopic study. Pathol Eur 1976; 11:271–9.
- Gray A., Doniach I. Ultrastructure of plasma cell containing Russell bodies

- in human stomach and thyroid. *J Clin Pathol* 1970;23:608–12.
8. Posnett D.N., Mouradian J., Mangraviti D.J., Wolf D.J. Mott cells in a patient with a lymphoproliferative disorder. Differentiation of a clone of B-lymphocytes into Mott cells. *Am J Med* 1984;77(1):125–30.
9. Blom J., Mansa B., Wilk A. A study of Russell bodies in human monoclonal plasma cells by means of immunofluorescence and electron microscopy. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976;84(4):335–49.
10. El-Okda M., Hye Y., Xie S.S., Hsu S.M. Russell bodies consist of heterogenous glycoproteins in B-cell lymphoma cells. *Am J Clin Pathol* 1992;97:866–71.
11. Kurihara K., Sakai H., Hashimoto N. Russell body-like inclusions in oral B-lymphomas. *J Oral Pathol* 1984;13:640–9.
12. Mott F. Observations on the brains of men and animals infected with various forms of trypanosomes. Preliminary note. *Proc Royal Soc London B* 1905;76:235–42.
13. Rondanelli E.G., Gorini P., Strosselli E., Pecorari D. The nature of the endocytoplasmic globules of the morular cells of human bone marrow. *Haematologica* 1957;42(8):1027–40.
14. Jacob H., Lutcke A. Subacute sclerosing leukoencephalitis simulating acute epidemic encephalitis (acute encephalitic parkinsonism) with marked development of morular cells and Russell bodies. *J Neurol Sci* 1971;12(2):137–53.
15. Greenwood B.M., Whittle H.C. Cerebrospinal fluid IgM in patients with sleeping sickness. *Lancet* 1973;2(7828):525–7.
16. Alanen A., Pira U., Lassila O. et al. Mott cells are plasma cells defective in immunoglobulin secretion. *Eur J Immunol* 1985;15:235–42.
17. Navas-Palacios J.J., Valdes Lahuerta-Palacios J.J. Signet-Ring cell lymphoma. Ultrastructural and immunohistochemical features of three varieties. *Cancer* 1983;52:1613–23.
18. Jack H.M., Beck-Engeser G., Sloant B. et al. A different sort of Mott cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(24):11688–91.
19. Paik S., Kim S.H., Kim J.H. et al. Russell body gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection: a case report. *J Clin Pathol* 2006;59:1316–9.
20. Кокосадзе Н.В., Ковригина А.М., Пробатова Н.А. MALT-лимфома желудка с выраженной плазмоцитарной дифференцировкой: вариант опухоли из клеток Мотта. *Архив патологии* 2004;66(5):40–2. [Kokosadze N.V., Kovrigina A.M., Probatova N.A. MALT-lymphoma of the stomach with marked plasmocytic differentiation: a variant of mott cells tumor. *Archiv patologii = Archives of Pathology* 2004;66(5):40–2. (In Russ.)].
21. Джулакян У.Л., Гриншпун Л.Д. Селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны (лимфоцитомы селезенки) у пожилых пациентов: клиника, диагностика, лечение. В кн.: *Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах*. Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. М., 2012. [Dzhulakyan U.L., Grinshpun L.D. Splenic lymphoma form marginal zone cells (spleen lymphocytoma) in elderly patients: clinical features, diagnosis, treatment. In: *Geriatric hematology. Blood diseases in the elderly patients*. Ed. by: L.D. Grinshpun, A.V. Pivnik. Moscow, 2012. Pp. 237–44. (In Russ.)].
22. Джулакян У.Л. Лимфоцитомы селезенки (лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки): диагностика, лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Dzhulakyan U.L. Spleen lymphocytoma (lymphoma from splenic marginal zone cells): diagnosis and treatment. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2011. (In Russ.)].
23. Isaacson P.G., Piris M.A. Splenic marginal zone lymphoma. *Adv Anat Pathol* 1997;4:191–201.
24. Franco V., Florena A.M., Campesi G. Intrasinusoidal bone marrow infiltration: a possible hallmark of splenic lymphoma. *Histopathology* 1996;29:571–5.
25. Силаев М.А., Карагюлян С.Р., Буланов А.Ю. и др. Спленэктомия при массивной и гигантской спленомегалии. *Гематология и трансфузиология* 2011;56(1):6–10. [Silaev M.A., Karagyulyan S.R., Bulanov A.Yu. et al. Splenectomy in massive and giant splenomegaly. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2011;56(1):6–10. (In Russ.)].
26. Julhakyanyan H., Grjimalovskiy A., Karagulyan S. et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica* 2010;95(2):622.
27. Julhakyanyan U., Magomedova A., Kravchenko S. et al. Splenic marginal zone lymphoma: characteristics and treatment. *Haematologica* 2011;96(2):393–4.
28. Hussong J.W., Perkins S.L., Schnitzer B. et al. Extramedullary plasmacytoma. A form of marginal zone cell lymphoma? *Am J Clin Pathol* 1999;111(1):111–6.

Эффективность липэгфилграстима при нейтропении, индуцированной химиотерапией

Подготовлено по заказу компании ООО «Тева», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35.

Г.Д. Петрова, Т.З. Чернявская, Н.В. Горбунова, В.Н. Кострыкина, В.А. Доронин, К.Н. Мелкова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Галина Дмитриевна Петрова galina_petrova@bk.ru

Развитие дозолimitирующей токсичности, в том числе миелотоксичности, может накладывать значительные ограничения на проведение цитостатической терапии злокачественных новообразований. Нейтропения, как наиболее частое и опасное проявление миелотоксического воздействия, ассоциирована с высоким риском развития фебрильной нейтропении (ФН) и инфекционных осложнений. Это может изменить запланированную интенсивность терапии, а также значительно увеличивает затраты на диагностику и лечение. С изобретением рекомбинантных форм человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора терапия иатрогенной нейтропении претерпела значительные изменения. Применение Г-КСФ (филграстим, ленограстим, пэгфилграстим) позволяет снизить частоту ФН у больных, получающих миелосупрессивную химиотерапию. До последнего времени единственным оригинальным препаратом Г-КСФ пролонгированного действия был пэгфилграстим. Препарат липэгфилграстим (Лонквекс, Тева) является новым гликопэгилированным Г-КСФ пролонгированного действия, который продемонстрировал высокую эффективность и был одобрен экспертами European Medicines Agency для профилактики ФН у больных, получающих миелосупрессивную химиотерапию. В обзоре приведены характеристики химической структуры, фармакокинетики, данные по безопасности и эффективности липэгфилграстима.

Ключевые слова: химиотерапия, миелотоксичность, нейтропения, фебрильная нейтропения, профилактика, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, филграстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим, Лонквекс

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-38-43

Lipegfilgrastim in patients with chemotherapy-induced neutropenia

G. D. Petrova, T. Z. Chernyavskaya, N. V. Gorbunova, V. N. Kostrykina, V. A. Doronin, K. N. Melkova

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The development of dose-limiting toxicities, including myelotoxicity, can significantly limit cytostatic therapy of malignant tumors. Neutropenia associated with high risk of febrile neutropenia (FN) and infectious complications that may interfere with therapy intensity and significantly increases the cost of diagnosis and treatment. With the development of recombinant forms of human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, therapy of iatrogenic neutropenia has undergone significant changes. The use of G-CSF (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim) reduces FN incidence in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Until recently, the only original preparation of G-CSF with prolonged action was pegfilgrastim. Lipegfilgrastim (Lonquex, Teva) is a new highly effective long-acting pegylated G-CSF, which has been approved by European Medicines Agency experts for FN prevention in patients receiving chemotherapy. This review summarizes the characteristics of chemical structure, pharmacokinetics, safety and efficacy of lippegfilgrastim.

Key words: chemotherapy, myelotoxicity, neutropenia, febrile neutropenia, prevention, granulocyte colony-stimulating factor, filgrastim, pegfilgrastim, lippegfilgrastim, Lonquex

Введение

Развитие нейтропении — основное проявление дозолimitирующей токсичности для многих групп цитостатиков. Большинство химиопрепаратов действуют циклоспецифически и оказывают максимальный повреждающий эффект на быстроделющиеся клетки. Наряду с опухолевыми к ним относятся клетки эпителия желудочно-кишечного тракта, клетки волосяных фолликулов, предшественники гемопоэза и некоторые другие клетки тканей с высокой регенеративной активностью. Цитостатическое повреждение кроветвор-

ных клеток костного мозга приводит к снижению количества лейкоцитов и нейтрофилов. Группа экспертов NCI (National Cancer Institute) выделяет 5 степеней нейтропении (NCI CTC (Common Toxicity Criteria)): I степень — $(2,0-1,5) \times 10^9$ клеток/л; II — $(1,5-1,0) \times 10^9$ клеток/л; III — $(1,0-0,5) \times 10^9$ клеток/л; IV — $0,5 \times 10^9$ клеток/л и менее; V степень — смерть. Как наиболее неблагоприятное проявление миелотоксичности химиотерапии (ХТ), нейтропения ассоциирована с повышенным риском развития фебрильной нейтропении (ФН) и инфекционных осложнений. ФН называ-

ют однократное повышение температуры тела $\geq 38,3$ °C или $\geq 38,0$ °C в течение > 1 ч при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) < 500 клеток/мкл. Развитие ФН, как правило, требует госпитализации, проведения диагностики и назначения антибактериальных препаратов, тем самым значительно увеличивая стоимость лечения и ухудшая качество жизни больного. Попытка предотвращения миелотоксического действия ХТ за счет снижения расчетных доз препаратов или увеличения интервалов между курсами может оказать существенное негативное влияние на отдаленные результаты лечения [1–4].

Для борьбы с миелотоксическим действием цитостатиков и развитием нейтропении сегодня широко используются миелоцитокины, или миелоидные факторы роста. Миелоцитокины представляют собой класс биологических агентов, которые стимулируют гемопоэз, вызывая пролиферацию зрелых клеток миелоидного ростка кроветворения. Изобретение и внедрение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в широкую клиническую практику принципиально изменило подходы к ведению нейтропении. Клиническое применение нашли следующие миелоцитокины: Г-КСФ – филграстим, ленограстим и пэгфилграстим; ГМ-КСФ – молграмостим и сарграмостим. Г-КСФ является относительно специфическим стимулятором роста и дифференцировки коммитированных предшественников нейтрофилов, предупреждает апоптоз и усиливает функцию нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз, противомикробную активность), перемещает зрелые нейтрофилы из костного мозга в сосудистое русло. У больных злокачественными новообразованиями немиелоидной природы, которые получают миелосупрессивную ХТ, ассоциированную с высоким риском развития ФН, Г-КСФ в основном применяются для снижения частоты развития этого осложнения. Использование для этих целей ГМ-КСФ сопровождается более частым развитием побочных эффектов, что значительно ограничивает их широкое применение [2].

Филграстим представляет собой негликозилированный рекомбинантный человеческий Г-КСФ с дополнительным остатком метионина. Это высокоочищенный белок, состоящий из 175 аминокислот, который регулирует продукцию нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Результаты уже первых клинических исследований филграстима у больных злокачественными новообразованиями послужили предпосылкой к одобрению FDA (Food and Drug Administration) препарата Нейпоген (филграстим) в целом ряде клинических ситуаций. Однако, несмотря на неоспоримую эффективность филграстима, необходимость ежедневного проведения инъекций может приводить к снижению качества жизни больного, приверженности пациента лечению, а также общей эффективности терапии. Успешное применение филграстима при

нейтропении стимулировало интенсивные разработки вариантов преодоления недостатков Г-КСФ, в том числе короткой продолжительности действия и высокой стоимости.

Изучение в клинике пролонгированной формы филграстима – пэгфилграстима (Неуластим®), продемонстрировало сопоставимые с филграстимом эффективность и профиль безопасности при существенном сокращении числа инъекций на цикл ХТ, что привело к широкому применению пэгилированной формы Г-КСФ во всем мире. Технология пэгилирования, использованная при создании пэгфилграстима, представляет собой ковалентное присоединение молекулы полиэтиленгликоля (ПЭГ) весом 20 кДа к N-аминокислотному остатку филграстима. Концентрация пэгфилграстима регулируется нейтрофилами и позволяет применять всего 1 дозу препарата на каждый цикл ХТ. В ходе рандомизированных исследований было показано значимое сокращение частоты ФН, госпитализаций и внутривенного введения противомикробных препаратов в сравнении с соответствующими показателями в группе плацебо при применении пэгфилграстима с 1-го цикла ХТ [5]. Сопоставимая продолжительность тяжелой нейтропении при ежедневном применении филграстима или однократной инъекции пэгфилграстима была показана в ходе другого рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования III фазы. То есть одна подкожная инъекция пэгфилграстима в фиксированной дозе 6 мг так же эффективно восстанавливает АЧН после максимального снижения, как ежедневные инъекции филграстима [6–8].

Создание усовершенствованной формы Г-КСФ, использование которой устраняет необходимость в ежедневном выполнении инъекций, все же не преодолело основной проблемы, а именно высокой стоимости миелоцитокинов. Одним из весьма успешных способов решения этой задачи стала разработка дифференцированного подхода к назначению миелоидных факторов роста. Целью такого подхода является более целенаправленное назначение миелоцитокинов в группе больных высокого риска развития ФН. Согласно рекомендациям NCCN, ASCO, EORTC и ESMO, использование колониестимулирующих факторов (КСФ) предусмотрено для первичной и вторичной профилактики ФН, мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и в ряде особых клинических ситуаций. Рутинное использование КСФ для лечения фебрильной и афебрильной нейтропении не рекомендуется. В большинстве руководств, созданных экспертами международных сообществ, профилактическое назначение КСФ рекомендовано для больных, у которых проводимая ХТ ассоциирована с высоким риском развития ФН (≥ 20 %). В случае промежуточного риска развития ФН (10–20 %) назначение КСФ должно быть выполнено с учетом индивидуальных факторов. Риск развития нейтропении или ФН у пациента зависит от характеристик

большого и наличия сопутствующей патологии, а также особенностей заболевания и связанного с ним лечения. Назначение КСФ не предусмотрено, если риск развития ФН не превышает 10 % [9–13].

В целях сокращения стоимости лечения сегодня ведутся интенсивные разработки как в области создания биоаналогов филграстима и пэгфилграстима, так и новых молекул КСФ. Среди разрабатываемых сегодня стратегий наиболее перспективными являются структурные модификации молекулы для увеличения времени полувыведения (гликозилирование, двумерная конфигурация молекул, современное пэгилирование и др.), технологии активации рецептора Г-КСФ и сигнальных путей, разработка малых молекул в пероральной форме, новых мишеней для стимуляции гранулоцитопоза и др. [14]. Многие биоаналоги филграстима получили сегодня одобрение FDA и EMA (European Medicines Agency) и достигли полок аптек. Липэгфилграстим (Лонквекс, Тева) является сегодня новым гликопэгилированным Г-КСФ пролонгированного действия, который продемонстрировал высокую эффективность и был одобрен к применению экспертами EMA [15–17].

Липэгфилграстим

Препарат Лонквекс стал продуктом разработки новой технологической платформы и совершенствования процесса пэгилирования молекулы Г-КСФ. Современная технология гликопэгилирования подразумевает ковалентную конъюгацию молекулы ПЭГ с помощью углеводного линкера, состоящего из глицина, N-ацетилнейраминовой кислоты и N-ацетилгалактозамина, к локусу O-гликозилирования остатка третионина (Thr134) рекомбинантного человеческого Г-КСФ. Таким образом, основное различие технологий гликопэгилирования и пэгилирования составляет *опосредованный* селективный характер присоединения молекулы ПЭГ к филграстиму через полисахаридный комплекс против *непосредственной* конъюгации ПЭГ к Г-КСФ [18]. Как и у пэгфилграстима, концентрация липэгфилграстима регулируется нейтрофилами и позволяет применять всего 1 дозу препарата на каждый цикл ХТ. Удаление липэгфилграстима осуществляется при его связывании с рецепторами нейтрофилов. Сопоставимое связывание липэгфилграстима с рецептором Г-КСФ было показано в ходе одного из доклини-

ческих исследований [19]. В период нейтропении в крови сохраняются высокие концентрации препарата, обеспечивающие его терапевтическое воздействие; по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает. После однократной подкожной инъекции различных доз липэгфилграстима у здоровых добровольцев максимальная концентрация в плазме крови достигается в среднем через 10–30 ч, при этом время полувыведения препарата в среднем составляет 32–49 ч.

В некоторых сообщениях была показана возможность образования анти-ПЭГ-антител, вызванного применением технологии пэгилирования [20, 21]. В ходе проведенного исследования наличие клинически значимой иммуногенности соединения было опровергнуто. Так, при наблюдении за 579 пациентами и здоровыми добровольцами, у которых был применен липэгфилграстим, исследователи не зафиксировали образование нейтрализующих препарат антител [16]. При этом применение препарата Лонквекс было ассоциировано с хорошей переносимостью, контролируемым профилем безопасности и спектром нежелательных явлений (НЯ) [22]. Полученные результаты послужили логичной предпосылкой к изучению эффективности липэгфилграстима в клинике.

Эффективность липэгфилграстима изучалась в ходе нескольких рандомизированных исследований II и III фазы (табл. 1). В процессе исследований проводился анализ следующих показателей: частота развития ФН, частота и продолжительность тяжелой нейтропении, время до восстановления АЧН, спектр НЯ, в том числе частота развития НЯ со стороны костно-мышечной системы.

В ходе международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования II фазы была определена оптимальная однократная фиксированная доза липэгфилграстима 6 мг, которая обеспечивает сопоставимую с пэгфилграстимом эффективность при профилактике нейтропении после миелосупрессивной ХТ у больных раком молочной железы (РМЖ). Исследование проводилось у 208 пациентов, не получавших ранее ХТ. Больные были рандомизированы в 2 группы. В 1-й группе назначался липэгфилграстим в дозе 3; 4,5 или 6 мг, во 2-й — пэгфилграстим в стандартной дозе 6 мг. Пролонгированный Г-КСФ вводили подкожно на 2-й день

Таблица 1. Исследования клинической эффективности препарата Лонквекс

Источник	Фаза	Диагноз	Доза препарата Лонквекс	Препарат сравнения	Продолжительность терапии	Число пациентов
A. Buchner и соавт. [23]	II	РМЖ	3; 4,5 или 6 мг	Неуластим 6 мг	12 нед	208
I. Bondarenko и соавт. [24]	III	РМЖ	6 мг	Неуластим 6 мг	12 нед	202
C. Volovat и соавт. [25]	III	Немелкоклеточный рак легкого	6 мг	Плацебо	12 нед	373

после окончания каждого курса ХТ (доксорубин/доцетаксел в 1-й день с интервалом 3 нед на протяжении 4 циклов). Основным оцениваемым параметром была продолжительность тяжелой нейтропении в 1-м цикле ($АЧН < 500$ клеток/мкл). При анализе результатов в обеих группах полученные показатели были сопоставимы. Так, средняя продолжительность тяжелой нейтропении в 1-м цикле ХТ в группе липэгфилграсима составила 0,76 дня и значимо не отличалась от соответствующих значений этого показателя в группе сравнения. Вместе с тем после 2–4 циклов ХТ средняя продолжительность тяжелой нейтропении была существенно меньше в группе липэгфилграсима. Так, у больных, получающих липэгфилграсим и пэгфилграсим, продолжительность тяжелой нейтропении после 2-го цикла ХТ составила 0,18 и 0,41 дня соответственно ($p \leq 0,05$). После 3-го цикла ХТ соответствующие показатели составили 0,12 и 0,35 дня ($p \leq 0,05$). Наиболее существенное различие продолжительности тяжелой нейтропении было отмечено после 4-го цикла ХТ: 0,12 и 0,48 дня соответственно ($p \leq 0,01$). Профиль безопасности и переносимости в изучаемых группах также существенно не различался [23].

Аналогичный экспериментальный подход был использован и в ходе двойного слепого рандомизированного исследования III фазы по сравнению эффективности и безопасности липэгфилграсима и пэгфилграсима после ХТ в составе доксорубин/доцетаксел в группе больных РМЖ, ранее не получавших ХТ. Исследование статистически было спланировано так, чтобы подтвердить гипотезу о сопоставимом эффекте липэгфилграсима в сравнении с пэгфилграсимом. Включенные в исследование больные были рандомизированы в 2 группы для получения 1 подкожной инъекции липэгфилграсима 6 мг ($n = 101$) или пэгфилграсима 6 мг ($n = 101$) на 2-й день каждого 21-дневного цикла ХТ. Основным оцениваемым критерием эффективности была длительность тяжелой нейтропении во время 1-го цикла ХТ. При сравнительном анализе полученных результатов средняя продолжительность тяжелой нейтропении после каждого цикла ХТ, частота развития тяжелой нейтропении, а также ФН значимо не различались. Вместе с тем авторы отметили более быстрое восстановление $АЧН > 2,0 \times 10^9$ клеток/л у больных, получивших липэгфилграсим, по сравнению с группой пациентов, у которых был использован пэгфилграсим (7 и 8 дней соответственно; $p = 0,0026$). При анализе спектра НЯ, связанных с применением миелодитокинов, в том числе со стороны костно-мышечной системы, частота и интенсивность их проявления в анализируемых группах также существенно не различались. Частота развития НЯ со стороны костно-мышечной системы у пациентов, получающих пэг- и липэгфилграсим, составила 16,8 и 23,8 % соответственно ($p > 0,05$). При более подробном анализе частота развития болей в костях, миалгии и артралгии была сопоставима в анализируемых группах. На основании полученных

результатов авторы делают вывод о не меньшей эффективности липэгфилграсима по сравнению с пэгфилграсимом у больных РМЖ, получающих миелосупрессивную ХТ [24].

Частота возникновения ФН после проведения 1-го цикла ХТ была основным оцениваемым параметром в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы. Исследование статистически было спланировано так, чтобы подтвердить гипотезу о преимуществе липэгфилграсима в сравнении с препаратом плацебо. Дизайн исследования подразумевал рандомизацию 375 больных немелкоклеточным раком легкого, которые получали ХТ в составе цисплатин/этопозид, в 2 группы: на 4-й день цикла ХТ одна группа больных получала липэгфилграсим в дозе 6 мг, другая – препарат плацебо. Учитывая использование препарата плацебо в группе контроля, больные с высоким индивидуальным риском развития ФН (≥ 20 %) были исключены из исследования. Дополнительными оцениваемыми параметрами были частота развития и продолжительность тяжелой нейтропении, время до восстановления $АЧН$, спектр НЯ. При анализе полученных результатов преимущество липэгфилграсима над плацебо по основному оцениваемому критерию показано не было: частота развития ФН в соответствующих группах в 1-м цикле составила 2,4 и 5,6 % и значимо не различалась ($p = 0,1$). Вместе с тем у больных, получивших липэгфилграсим, частота и продолжительность тяжелой нейтропении были значимо меньше, а время восстановления $АЧН > 2000$ клеток/мкл – короче в каждом цикле, чем в группе плацебо. Так, продолжительность тяжелой нейтропении у больных, получивших липэгфилграсим и плацебо после 1-го цикла ХТ, составила 0,6 и 2,3 дня соответственно ($p < 0,0001$). При анализе связанных с лечением НЯ частота развития костных болей в группе больных, получающих плацебо и липэгфилграсим, составила 6,4 и 8,5 % соответственно и значимо не различалась [25].

Осложнения со стороны костно-мышечной системы, в том числе костные боли, являются наиболее частым НЯ, ассоциированным с применением Г-КСФ. Как правило, они имеют легкую или умеренную степень тяжести, преходящий характер, у большинства пациентов купируются обезболивающими средствами и не приводят к прерыванию лечения. По данным нескольких исследований по применению Г-КСФ у здоровых добровольцев при мобилизации стволовых клеток периферической крови, частота возникновения костных болей варьировала от 52 до 84 %, была преходящей и купировалась обычными анальгетиками [26]. В ходе метаанализа 5 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих ежедневное применение филграсима и однократную инъекцию пэгфилграсима у больных РМЖ, неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина, частота костных болей составила 25–45 % в группе применения фил-

Таблица 2. Основные результаты исследований клинической эффективности Лонквекса

Результаты
Эффективным является применение липэгфилграса в виде однократной подкожной инъекции в фиксированной дозе 6 мг (1 шприц) через 24 ч после окончания каждого цикла цитотоксической ХТ
У больных РМЖ, получающих липэгфилграс и пэгфилграс после проведения ХТ, частота развития ФН сопоставима
Продолжительность тяжелой нейтропении после каждого цикла ХТ у больных, получающих липэгфилграс и пэгфилграс, значимо не различается. В группе пациентов, получающих липэгфилграс, продолжительность тяжелой нейтропении значимо меньше, чем в группе плацебо
В группе больных, получающих липэгфилграс, время до восстановления АЧН > 2000 клеток/мкл в каждом цикле значимо меньше, чем в группе пациентов, получающих пэгфилграс или плацебо
Частота развития НЯ (в том числе со стороны костно-мышечной системы), связанных с применением липэгфилграса и пэгфилграса, значимо не различается

граса и 26–50 % в группе пациентов, получивших пэгфилграс [27]. Отсутствие единообразия трактовки определения костных болей, дизайна исследований (про- или ретроспективный анализ), а также характеристик пациентов может объяснить значительные расхождения показателей частоты костных болей по результатам различных исследований. Профиль НЯ, наблюдаемых при применении препарата Лонквекс, соответствовал таковому при применении других препаратов Г-КСФ [16]. Наиболее часто наблюдаемыми НЯ при использовании Лонквекса также были костно-мышечные боли. Сравнение частоты развития НЯ со стороны костно-мышечной системы у больных РМЖ, получивших липэгфилграс и пэгфилграс после миелосупрессивной ХТ, было проведено в ходе объединенного анализа результатов исследований II и III фазы. Похожий дизайн исследований, характеристика пациентов, дозы и режим введения ХТ и миелоидных факторов роста позволили значительно увеличить общее число анализируемых больных. В ходе исследования частота развития костных болей в группе липэгфилграса ($n = 151$) и пэгфилграса ($n = 155$) составила 25,2 и 21,9 % соответственно и значимо не различалась. Полученные данные сопоставимы и даже несколько лучше результатов классических между-

народных исследований. Относительным ограничением проведенного анализа является ретроспективный характер исследований, в которых костные боли не были основным оцениваемым показателем [28].

По данным клинических исследований было сформулировано заключение о сопоставимой эффективности липэгфилграса в сравнении с пэгфилграсом при индуцированной ХТ нейтропении у больных РМЖ и мелкоклеточным раком легкого. Основные результаты обобщены и представлены в табл. 2.

Результаты доклинических и клинических испытаний послужили достаточным основанием для регистрации препарата Лонквекс (липэгфилграс) для его клинического использования в целях уменьшения продолжительности нейтропении и снижения частоты возникновения ФН вследствие миелосупрессивной цитотоксической ХТ по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома) [16].

Заключение

История медицины наполнена примерами того, как новые технологии улучшают клинические результаты. Один из таких примеров – это клонирование миелоидных факторов роста и создание препаратов пролонгированного действия с последующим использованием их в клинической практике. Применение пролонгированной формы Г-КСФ позволяет достичь основных целей, поставленных при использовании Г-КСФ у больных, получающих противоопухолевую терапию: поддержание запланированной интенсивности лечения, профилактика развития ФН и инфекционных осложнений на фоне нейтропении. Учитывая сопоставимую с пэгфилграсом эффективность, приемлемую переносимость и контролируемый профиль токсичности, липэгфилграс сегодня представляет собой разумную альтернативу существующим препаратам филграса пролонгированного действия у больных злокачественными новообразованиями, которые получают миелосупрессивную ХТ. Проведенные исследования формируют убедительную доказательную платформу для широкого использования липэгфилграса у больных солидными опухолями, а также стимулируют дальнейшее изучение его эффективности у больных злокачественными новообразованиями гемопоэтической и лимфоидной тканей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lyman G.H., Kuderer N.M. Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Ther* 2003;1(1):23–35.
 2. Dale D.C. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002;62 Suppl 1:1–15.

3. Fortner B.V., Schwartzberg L., Tauer K. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on quality of life: a prospective pilot investigation. *Support Care Cancer* 2005;13(7): 522–8.

4. Dale D.C., McCarter G.C., Crawford J. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1(3): 440–54.

5. Schwartzberg L., Tijulandin S. Abstracts of the 16th MASCC International Symposium Miami Beach, Florida. Support Care Cancer 2004;12(6);382. Abstract A-52.
6. Green M.D., Koelbl H., Baselga J. et al.; International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14(1):29–35.
7. Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A., Vukelja S. et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):727–31.
8. Птушкин В.В., Жуков Н.В., Борисов В.И. и др. Профилактика нейтропении при химиотерапии миелостимуляторами пролонгированного действия. *Онкогематология* 2015;10(2):37–45. [Ptushkin V.V., Zhukov N.V., Borisov V.I. et al. Prevention of neutropenia during chemotherapy by prolonged myelostimulatory preparations. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2015;10(2):37–45. (In Russ.)].
9. Crawford J., Caserta C., Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010;(suppl 5):v248–51.
10. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8–32.
11. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid growth factors. Version 1.2015 [serial online]. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf. Accessed 23 January 2015.
12. Smith T.J., Bohlke K., Armitage J.O. Recommendations for the use of white blood cell growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract* 2015;11(6):511–3.
13. Flowers C.R., Seidenfeld J., Bow E.J. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013;31(6):794–810.
14. Hoggatt J., Pelus L.M. New G-CSF agonists for neutropenia therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(1):21–35.
15. European Medicines Agency Product Information: Lonquex. 2015. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002556/WC500148380.pdf.
16. Committee for Medicinal Products for Human Use. Lonquex-EPAR: public assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002556/0000. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf.
17. Lonquex: summary of product characteristics. London: European Medicines Agency, 2013.
18. Mahler F., Schmidt K., Allgaier H. et al. Rational development of lipegfilgrastim, a novel long-acting granulocyte colony-stimulating factor, using glycopegylation technology [abstract]. *Blood* 2013;122:4853.
19. Abdolzade-Bavil A., Cooksey B., Scheckermann C. et al. Pegylated versus glycopegylated G-CSFs and their biochemical and physiological properties [abstract]. *Blood* 2013;122:4851.
20. Armstrong J.K., Hempel G., Kolling S. et al. Antibody against poly(ethylene glycol) adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer* 2007;110(1):103–11.
21. Richter A.W., Akerblom E. Polyethylene glycol reactive antibodies in man: titer distribution in allergic patients treated with monomethoxy polyethylene glycol modified allergens or placebo, and in healthy blood donors. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984;74(1):36–9.
22. Buchner A., Lammerich A., Abdolzade-Bavil A. et al. Lipegfilgrastim: pharmacodynamics and pharmacokinetics for body-weight-adjusted and 6 mg fixed doses in two randomized studies in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2014;30(12):2523–33.
23. Buchner A., Elsässer R., Bias P. et al. A randomized, double-blind, active-control, multicenter, dose-finding study of lipegfilgrastim (XM22) in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(1):107–16.
24. Bondarenko I., Gladkov O.A., Elsaesser R. et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer* 2013;13:386.
25. Volovat C., Bondarenko I.M., Gladkov O.A. et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy. *Springerplus* 2015;4:316.
26. Tigue C.C., McKoy J.M., Evens A.M. et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(3):185–92.
27. Pinto L., Liu Z., Doan Q. et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007;23(9):2283–95.
28. Bondarenko I.M., Bias P., Buchner A. Incidence of bone pain in patients with breast cancer treated with lipegfilgrastim or pegfilgrastim: an integrated analysis from phase II and III studies. *Support Care Cancer* 2016;24(1):267–73.

Применение проточной цитометрии для определения минимальной остаточной болезни у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих терапию по протоколам со сниженной интенсивностью

А.М. Попов¹, Т.Ю. Вержбицкая^{2,3}, Г.А. Цаур²⁻⁴, А.Г. Солодовников³, О.Р. Аракаев²,
О.В. Стренива^{2,3}, О.П. Хлебникова², Е.В. Шориков^{2,3}, Л.И. Савельев^{2,4}, С.Н. Лагойко¹,
Ю.В. Румянцева^{1,5}, А.И. Карачунский^{1,5}, Л.Г. Фечина^{2,3}

¹ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32;

³ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»; Россия, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а;

⁴ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

⁵ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Александр Михайлович Попов uralscytometry@gmail.com

Исследовали образцы костного мозга 191 пациента в возрасте от 1 года до 16 лет с острым лимфобластным лейкозом, взятые на 15-й ($n = 188$), 36-й ($n = 191$) и 85-й ($n = 187$) дни терапии. Минимальную остаточную болезнь (МОБ) определяли методом 6–10-цветной проточной цитометрии. По данным определения МОБ на 15-й день оказалось возможным выделить 3 группы пациентов с существенными различиями в бессобытийной выживаемости (БСВ) ($p < 0,0001$): 35,64 % – с МОБ $< 0,1$ % (БСВ 100 %); 48,40 % – с $0,1 \leq \text{МОБ} < 10$ % (БСВ $84,6 \pm 4,2$ %) и 15,96 % – с МОБ ≥ 10 % (БСВ $56,7 \pm 9,0$ %). На момент окончания индукционной терапии пороговый уровень в 0,1 % позволил четко разделить пациентов на 2 группы с БСВ $93,5 \pm 2,1$ и $49,4 \pm 9,0$ % соответственно ($p < 0,0001$). Многофакторный анализ показал, что уровень МОБ на 36-й день $> 0,1$ % является более значимым фактором неблагоприятного прогноза, чем высокая величина МОБ (≥ 10 %) на 15-й день. Таким образом, определение МОБ во время индукционной терапии позволяет выделять группы пациентов с существенно различающимся прогнозом и может быть использовано в системе стратификации наряду с другими факторами риска.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, проточная цитометрия

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-44-55

Flow cytometric minimal residual disease monitoring in children with acute lymphoblastic leukemia treated by regimens with reduced intensity

A.M. Popov¹, T. Yu. Verzhbitskaya^{2,3}, G.A. Tsaur²⁻⁴, A.G. Solodovnikov³, O.R. Arakaev², O.V. Strenева^{2,3}, O.P. Khlebnikova²,
E.V. Shorikov^{2,3}, L.I. Saveliev^{2,4}, S.N. Lagoyko¹, Yu.V. Rumyantseva^{1,5}, A.I. Karachunskiy^{1,5}, L.G. Fechina^{2,3}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;

²Regional Children Clinical Hospital; 32 S. Deryabinoy St., Ekaterinburg, 620149, Russia;

³Institute of Medical Cell Technologies; 22a Karla Marksa St., Ekaterinburg, 620026, Russia;

⁴Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia;

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

191 consecutive unselected children with acute lymphoblastic leukemia aged from 1 to 16 years were enrolled in the study. Bone marrow samples were obtained at the time of initial diagnostics as well as at days 15 ($n = 188$), 36 ($n = 191$), and 85 ($n = 187$) of remission induction. Minimal residual disease (MRD) was assessed by 6–10-color flow cytometry. Flow cytometry data at day 15 allowed distinguishing three patients groups with significantly different outcome ($p < 0.0001$): 35.64 % patients with MRD < 0.1 % represented 5-year event-free survival (EFS) of 100 %; 48.40 % cases with $0.1 \leq \text{MRD} < 10$ % had EFS 84.6 ± 4.2 %; 15.96 % patients with very high MRD (≥ 10 %) belonged to group with poor outcome (EFS 56.7 ± 9.0 %). At the end of remission induction (day 36) 36 children (18.85 %) with MRD higher than 0.1 % had significantly worse outcome compared to remaining ones (EFS 49.4 ± 9.0 and 93.5 ± 2.1 % respectively; $p < 0.0001$). From a clinical standpoint it is relevant to evaluate both low-risk and high-risk criteria. Multivariate analysis showed that day 15 MRD data is better for low-risk patients definition while end-induction MRD is the strongest unfavorable prognostic factor.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, flow cytometry

Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, данное заболевание по-прежнему является самой частой причиной смерти детей от онкологических заболеваний [1–6]. Дальнейшее повышение интенсивности химиотерапии не приводит к увеличению выживаемости, но повышает риск развития токсических осложнений [5, 6]. Вследствие этого традиционный перечень факторов риска развития рецидива ОЛЛ нуждается в расширении, чтобы максимально точно выявлять пациентов с высокой вероятностью рецидивирования опухоли и, следовательно, интенсифицировать терапию только у этой группы больных, избегая повышения токсичности для остальных [1–6]. С другой стороны, крайне актуален вопрос выявления пациентов, у которых опухоль высокочувствительна к проводимому лечению и для которых возможно снизить его интенсивность [1, 2, 5, 6].

Ответ на терапию ОЛЛ – один из важнейших факторов прогноза и стратификации пациентов по группам риска [3, 4]. Даже в том случае, если в образцах костного мозга (КМ), взятых во время терапии, количество опухолевых клеток ниже уровня чувствительности обычных цитологических методов (< 1 %), они могут вносить существенный вклад в неблагоприятный исход заболевания [5–9]. Совокупность этих клеток, не выявляемых цитологически, но обнаруживаемых другими, более чувствительными методами диагностики, получила название минимальной остаточной болезни (МОБ) [7–9]. Для оценки и мониторинга МОБ чаще всего используются 2 метода: полимеразная цепная реакция и многоцветная проточная цитометрия [7–10]. Основным направлением применения проточной цитометрии для мониторинга МОБ является определение лейкоз-ассоциированного иммунофенотипа, т. е. специфичного для опухоли сочетания экспрессии антигенов [7–11]. Клиническая значимость определения МОБ методом проточной цитометрии на различных этапах терапии ОЛЛ показана различными исследовательскими группами [12–17].

Наличие в Российской Федерации оригинального протокола терапии ОЛЛ у детей, разработанного группой «Москва–Берлин» (МБ) (руководитель – проф. А.И. Карачунский) [18–21], диктует необходимость разработки собственных алгоритмов мониторинга МОБ для стратификации пациентов. Несмотря на то, что технологические аспекты применения проточной цитометрии для мониторинга МОБ в рамках протоколов группы МБ описаны достаточно детально [22–26], прогностическое значение определения остаточных опухолевых клеток для данных схем терапии показано лишь в единичных работах [27–29].

Цель исследования – оценить возможность мониторинга МОБ методом проточной цитометрии у детей с ОЛЛ, получавших терапию по протоколу ОЛЛ-МБ-2008.

Материалы и методы

Всего с апреля 2008 г. по ноябрь 2014 г. группой МБ в Центре детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы № 1 (Екатеринбург) были зарегистрированы 204 пациента. В 1 (0,49 %) случае диагноз ОЛЛ был позднее снят, еще 1 (0,49 %) пациент получал терапию не по протоколу ОЛЛ-МБ-2008, а 7 (3,43 %) больных получили индукционную терапию в других клиниках. У 4 (1,96 %) пациентов не было получено ни одного образца КМ ни в одной точке наблюдения для мониторинга МОБ (в 3 случаях причиной этого была индукционная смерть, в 1 – некроз КМ). В итоге в исследуемую группу по определению прогностического значения МОБ вошел 191 пациент, что составило 93,63 % от всех зарегистрированных в Центре.

Исследуемую группу составили 83 (43,5 %) девочки и 108 (56,5 %) мальчиков в возрасте от 1 года до 16 лет (медиана возраста 5 лет и 3 месяца). У 165 (86,39 %) пациентов диагностирован ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ), у 25 (13,09 %) – Т-линейный ОЛЛ (Т-ОЛЛ), а у 1 (0,52 %) определялись 2 популяции опухолевых клеток, соответствовавшие ВП-ОЛЛ и острому недифференцированному лейкозу. У 3 (1,57 %) детей диагностирована болезнь Дауна, в 34 (17,80 %) случаях выявлена транслокация $t(12;21)(p13;q22)$ с образованием химерного гена (ХГ) *ETV6-RUNX1*, в 6 (3,14 %) случаях – транслокация $t(1;19)(q23;p13)$ с образованием ХГ *TCF3-PBX1*, а у 1 (0,52 %) ребенка – транслокация $t(9;11)(p22;q23)$ с образованием ХГ *MLL-MLLT3*.

Все пациенты получали терапию по протоколу ОЛЛ-МБ-2008 (номер NCT01953770 в системе ClinicalTrials.gov). В соответствии со стратификационными критериями протокола [21] в группу стандартного риска были отнесены 76 (39,79 %) больных, в группу промежуточного риска – 101 (52,88 %), а в группу высокого риска – 14 (7,33 %). PEG-аспарагиназу в индукционной терапии получали 106 (55,50 %) пациентов [21].

МОБ определяли в образцах КМ, взятых на 15-й ($n = 188$) и 36-й ($n = 191$) дни индукционной терапии. Дальнейшее определение МОБ для пациентов групп стандартного и промежуточного риска проводили на 85-й день терапии, а для группы высокого риска – после 1-го блока интенсификации (HR1). Суммарно в этой точке наблюдения проанализированы 187 образцов. Все образцы КМ были исследованы в течение 3 ч с момента забора.

Имунофенотипирование опухолевых клеток в КМ проводили методом 6–10-цветной проточной цитометрии на приборах FACS Canto II и FACS Aria (Becton & Dickinson, США). Настройку проточных цитометров выполняли с использованием калибровочной системы Comp Beads (Becton & Dickinson). Мониторинг стабильности работы приборов осуществляли с помощью калибровочных систем Cytometer Setup and Tracking, 7-color Setup Beads (Becton & Dickinson) и DAKO Fluospheres (Dako, Дания).

Использовали моноклональные антитела (МКАТ), меченные флуоресцеинизотиоцианатом (FITC), R-фикоэритрином (PE), перидининхлорофилл-протеином (PerCP), аллофикоцианином (APC), красителем AmCyan, а также тандемными конъюгатами PE с TexasRed и цианином 7 (Cy7), PerCP с цианином 5.5 (Cy5.5) и APC с Cy7. Для определения МОБ применяли МКАТ, представленные в табл. 1. Окрашивание первично мечеными МКАТ выполняли согласно инструкции производителя. После инкубации суспензии клеток КМ с МКАТ взвесь обрабатывали лизирующим раствором (FACS Lysing solution, Becton & Dickinson), а затем отмывали фосфатно-солевым буфером (Cell Wash, Becton & Dickinson). Для внутриклеточного окрашивания использовали пермеабилзирующий реагент Fix & Perm (Life

Technologies, США). При определении МОБ применяли подход, основанный на рекомендациях группы AIEOP-BFM [30]. Сначала на точечном графике CD19/SSC или CD7/SSC выделяли В- или Т-клетки соответственно, а затем с учетом экспрессии всех применявшихся маркеров выделяли опухолевые клетки [23, 25]. После этого производили обратное гейтирование на графиках FSC/SSC и CD19/SSC или CD7/SSC. Результат рассчитывали в виде процентного содержания опухолевых клеток среди всех ядросодержащих клеток КМ, которые определялись окраской ДНК-тропным красителем Syto 41 (Life Technologies, США). Образцы КМ считали МОБ-позитивными при величине МОБ > 0,01 %. При этом для большинства образцов, взятых на 36-й и 85-й дни терапии и после HR1, удалось достичь аналитической чувствительности в 0,001 %.

Таблица 1. МКАТ, применявшиеся для определения МОБ

Флуорохром	МКАТ
ВП-ОЛЛ	
FITC	CD58, CD58*, CD45, CD38, CD20, CD15, CD44, CD65*
PE	CD10, CD58, CD11a, CD11b, CD34, CD99, CD19, CD20, CD38, CD52, NG2*, CD99**, CD133***
PerCP	CD45, CD20, CD19, CD34
PerCP-Cy5.5	CD19, CD20, CD38, CD34, CD33, CD138
PE-TexasRed	CD34*, CD38**
PE-Cy7	CD10, CD34
APC	CD19, CD10
APC-Cy7	CD20, CD45
AlexaFluor700	CD11b, CD13
AmCyan	CD45
Т-ОЛЛ	
FITC	CD7, CD99, CD99**, CD4, TdT, CD33
PE	CD99, CD99**, CD7, CD5
PerCP	CD8, CD45
PerCP-Cy5.5	CD5
PE-TexasRed	CD34*, CD8*, CD5*, CD13*
PE-Cy7	CD3
APC	CD3, TdT, CD2, CD4*, CD1a, CD8, CD4
APC-Cy7	CD45, CD3
AlexaFluor700	CD10
AmCyan	CD45

Примечание. Все антитела, если не указано иное, произведены Becton & Dickinson (США); * антитела производства Beckman Coulter (США); ** Invitrogen (США); *** Miltenyi Biotec (Германия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 8.0 и SPSS 18.0. Статистическую значимость различий определяли с помощью непараметрических критериев χ^2 (для качественных показателей) и Манна–Уитни (для количественных показателей). Для оценки результатов терапии рассчитывали 5-летнюю бессобытийную выживаемость (БСВ). Период наблюдения определялся от момента постановки диагноза. Негативными событиями считали смерть от любой причины, прогрессию заболевания, рецидив опухоли. Выживаемость оценивали по кривым, построенным по методу Каплана–Майера [31], стандартную ошибку (СО) рассчитывали по формуле Гринвуда. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank test критерий. Медиана наблюдения составила 4,1 года (диапазон 1,3–7,5 года). Многофакторный анализ проводили методом множественной регрессии по Коксу [32] с расчетом отношения опасности и 95 % доверительного интервала (ДИ). Параметры сравнивались с использованием теста Вальда. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

К окончанию индукционной терапии (36-й день) 184 (96,34 %) из 191 пациента достигли клинико-гематологической ремиссии. Всего в исследуемой группе произошло 26 неблагоприятных событий. Большинство из них составили рецидивы ($n = 22$; 84,6 %), кроме того, были зарегистрированы 1 смерть в индукции (3,9 %) и 3 смерти в ремиссии (11,5 %). Пятилетняя БСВ составила $84,9 \pm 2,8$ % при медиане наблюдения 4 года 1 мес. У пациентов группы стандартного риска БСВ была выше, чем в группе промежуточного риска ($92,2 \pm 3,4$ и $84,5 \pm 3,9$ % соответственно), однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,1062$). В группе высокого риска БСВ ($50 \pm 13,4$ %) была существенно ниже, чем в группе промежуточного риска ($p = 0,0011$).

Из 188 образцов, взятых на 15-й день терапии, в 42 (22,34 %) количество опухолевых клеток было < 0,01 %,

а МОБ-позитивные образцы по величине остаточной опухоли распределились следующим образом: 25 (13,3 %) пациентов имели величину МОБ в диапазоне 0,01–0,1 %; 50 (26,6 %) – 0,1–1,0 %; 41 (21,81 %) – 1–10 %; у 30 (15,96 %) было выявлено > 10 % лейкомиических blasts (рис. 1а). На 36-й день терапии 125 (65,45 %) образцов из 191 были МОБ-негативны, в 30 (15,71 %) образцах величина МОБ находилась в диапазоне 0,01–0,1 %, в 24 (12,57 %) – 0,1–1,0 % и по 6 (3,14 %) пациентов имели МОБ 1–10 и > 10 % соответственно (см. рис. 1а). На 85-й день терапии и после HR1 МОБ-негативными были 171 (91,44 %) из 187 образцов, тогда как у 9 (4,81 %), 4 (2,14 %) и 3 (1,60 %) пациентов величина МОБ составила 0,01–0,1; 0,1–1,0 и > 1 % соответственно (см. рис. 1а). Распределение пациентов по величине МОБ во всех 3 точках наблюдения различалось между ВП-ОЛЛ и Т-ОЛЛ (рис. 1б) и между группами стандартного, промежуточного и высокого риска (рис. 1в).

Прогностическое значение МОБ, определенной на 15-й день терапии

Пациенты, имевшие на 15-й день терапии различные уровни МОБ, существенно различались и по прогнозу исхода заболевания ($p < 0,0001$). В МОБ-негативной группе, так же как и среди пациентов с величиной МОБ 0,01–0,1 %, не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного события и БСВ составила 100 %. БСВ в группе с МОБ в диапазоне 0,1–1,0 % составила $85,7 \pm 5,6$ %, что было существенно ниже, чем в первых 2 группах ($p = 0,0031$), но не отличалось от БСВ в группе с МОБ 1–10 % ($83,3 \pm 6,4$ %;

$p = 0,7833$). В группе с высоким уровнем МОБ (≥ 10 %) была отмечена наиболее низкая БСВ ($56,7 \pm 9,0$ %), существенно отличающаяся от 2 предыдущих групп ($p = 0,0005$). Таким образом, оказалось возможным по данным определения МОБ на 15-й день выделить 3 группы пациентов с ОЛЛ (рис. 2а): с МОБ < 0,1 %; 0,1–10,0 % и ≥ 10 %. Характеристика пациентов, попавших в разные группы, представлена в табл. 2. Результаты определения МОБ на 15-й день терапии сохраняли прогностическое значение для разных групп пациентов, однако значимыми оказались различные пороговые уровни (табл. 3).

Прогностическое значение МОБ, определенной на 36-й день терапии

На момент окончания индукционной терапии разные уровни МОБ также позволили разделить пациентов на группы с различным прогнозом. В МОБ-негативной группе было зарегистрировано 6 неблагоприятных событий, а БСВ составила $94,8 \pm 2,1$ %. В группе с величиной МОБ 0,01–0,10 % БСВ была несколько ниже ($87,4 \pm 6,9$ %), однако различия не были статистически значимы ($p = 0,2777$). Прогноз в остальных группах (МОБ в диапазоне 0,1–1,0 %, 1–10 % и > 10 %) существенно не различался (БСВ составила $52,3 \pm 11,6$; $66,7 \pm 19,2$ и $16,7 \pm 15,2$ % соответственно; $p = 0,0893$), однако был хуже, чем в первых двух ($p < 0,0001$). Таким образом, при использовании в данной точке наблюдения порогового уровня МОБ 0,1 % оказалось возможным четко выделить 2 группы пациентов с существенно различным прогнозом (рис. 2б). Характеристика больных, попавших в разные группы, представлена

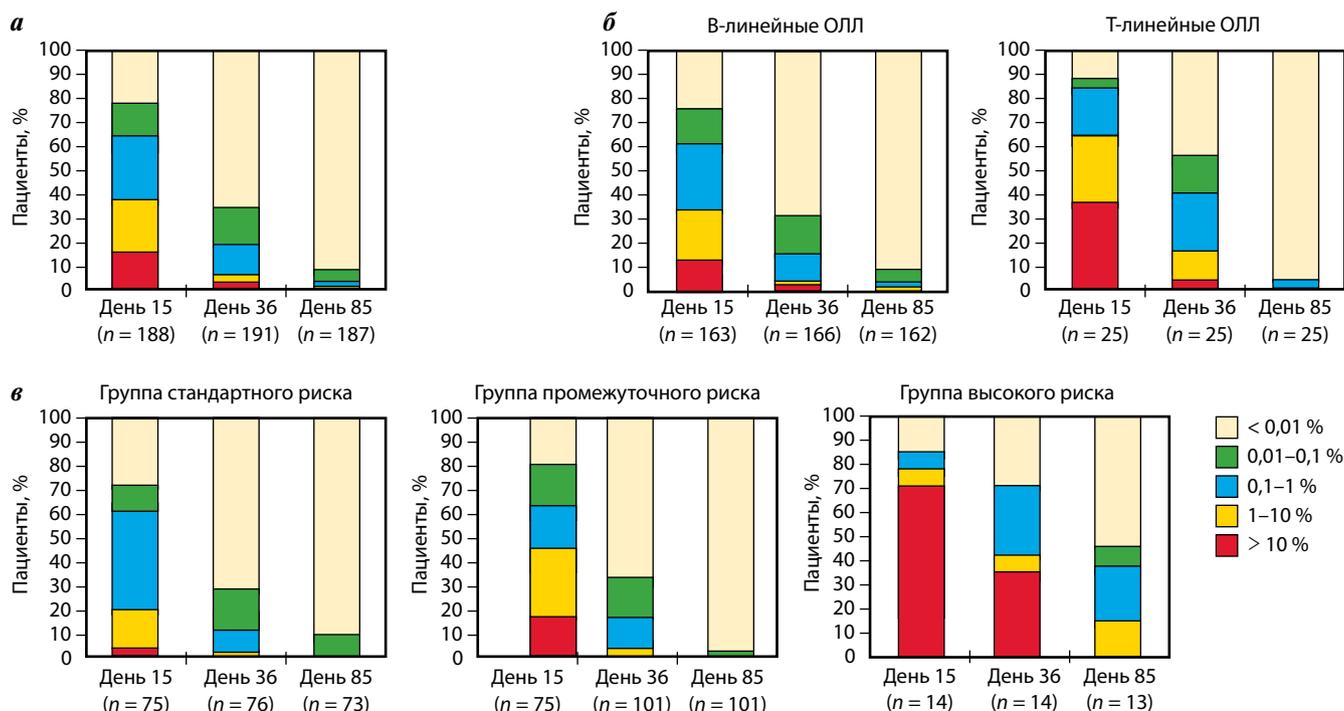


Рис. 1. Распределение пациентов с ОЛЛ по величине МОБ на 15, 36 и 85-й дни терапии (пояснения в тексте)

в табл. 4. Свое прогностическое значение величина МОБ в 0,1 % на 36-й день терапии сохраняла для разных групп пациентов (табл. 5).

Таблица 2. Характеристика групп пациентов, выделенных по результатам определения МОБ на 15-й день терапии

Характеристика	МОБ < 0,1 %, n (%)	0,1 % ≤ МОБ < 10 %, n (%)	МОБ ≥ 10 %, n (%)	p
Возраст, лет				
< 10	56 (83,6)	72 (79,1)	22 (73,3)	0,452
≥ 10	11 (16,4)	19 (20,9)	8 (26,7)	
Пол				
Женский	28 (41,8)	42 (46,2)	12 (40,0)	0,783
Мужской	39 (58,2)	49 (53,8)	18 (60,0)	
Поражение центральной нервной системы				
Нет	57 (85,1)	76 (83,5)	21 (70,0)	0,175
Есть	10 (14,9)	15 (16,5)	9 (30,0)	
Инициальное количество лейкоцитов в периферической крови при ВП-ОЛЛ, × 10⁹/л				
< 30	48 (71,6)	68 (74,7)	16 (53,4)	0,081
≥ 30	19 (28,4)	23 (25,3)	14 (46,6)	
Количество бластов в 1 мкл периферической крови на 8-й день терапии				
< 1000	67 (100)	87 (95,6)	21 (70,0)	< 0,001
≥ 1000	0 (0)	4 (4,4)	9 (30,0)	
Иммунофенотип				
ВП-ОЛЛ	63 (94,0)	79 (86,8)	21 (70,0)	0,006
T-ОЛЛ	4 (6,0)	12 (13,2)	9 (30,0)	
Размер селезенки, см				
< 4	43 (64,2)	57 (62,6)	14 (46,6)	0,228
≥ 4	24 (35,8)	34 (37,4)	16 (53,4)	
ETV6-RUNX1-статус				
ETV6-RUNX1-	53 (79,1)	76 (83,5)	27 (90,0)	0,411
ETV6-RUNX1+	14 (20,9)	15 (16,5)	3 (10,0)	
Группа риска по стратификации ОЛЛ-МБ-2008				
Группа стандартного риска	29 (43,3)	42 (46,2)	4 (13,3)	< 0,001
Группа промежуточного риска	36 (53,7)	47 (51,6)	16 (53,4)	
Группа высокого риска	2 (3,0)	2 (2,2)	10 (33,3)	

Прогностическое значение МОБ, определенной после окончания индукционной терапии

Пациенты, у которых МОБ выявлялась на 85-й день терапии и после HR1, имели крайне неблагоприятный прогноз по сравнению с остальными детьми (БСВ 34,6 ± 13,3 и 89,8 ± 2,4 % соответственно; $p < 0,0001$). Результаты определения МОБ в данной точке наблюдения позволили выявить пациентов с худшим прогнозом и среди тех, у кого на 36-й день выявлялось более 0,1 % опухолевых клеток (БСВ 66,7 ± 10,3 и 28,6 ± 13,3 % соответственно), однако различия статистической значимости не достигли ($p = 0,1225$). Все неблагоприятные события ($n = 9$) произошли среди пациентов, оставшихся МОБ-позитивными (не ниже 0,001 %) и при дальнейшем наблюдении ($n = 11$), но не среди тех, кто в данной точке наблюдения последний раз был МОБ-позитивным ($n = 5$). БСВ в этих группах составила 18,2 ± 10,3 и 100 % соответственно ($p = 0,0254$).

Взаимосвязь результатов определения МОБ с другими факторами риска ОЛЛ

Так как в группе с низкой величиной МОБ на 15-й день не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного

Таблица 3. БСВ в различных группах пациентов в зависимости от результатов определения МОБ на 15-й день терапии

МОБ, %	Число пациентов	Число событий	БСВ, %	СО, %	p
Пациенты с ВП-ОЛЛ					
< 0,1	63	0	100	—	< 0,001
0,1–10	79	7	88,7	4,1	
≥ 10	21	8	61,9	10,6	
Пациенты с T-ОЛЛ					
< 10	16	5	68,8	11,6	0,303
≥ 10	9	5	44,4	16,6	
Пациенты группы стандартного риска					
< 0,1	29	0	100	—	0,053
≥ 0,1	46	5	86,7	5,6	
Пациенты группы промежуточного риска					
< 0,1	36	0	100	—	< 0,001
0,1–10	46	6	85,6	5,5	
≥ 10	16	7	58,8	11,9	
Пациенты группы высокого риска					
< 10	4	1	75,0	21,6	0,166
≥ 10	10	6	40,0	15,5	
Пациенты с ETV6-RUNX1					
< 1	24	0	100	—	0,003
≥ 1	8	3	60,2	18,2	

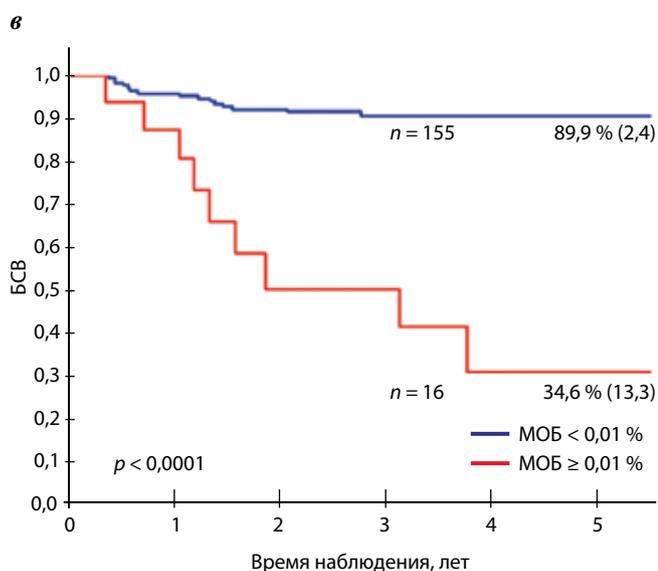
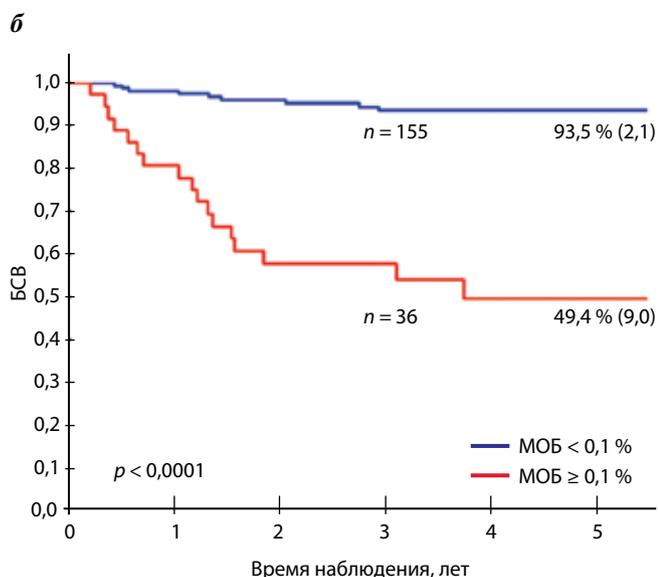
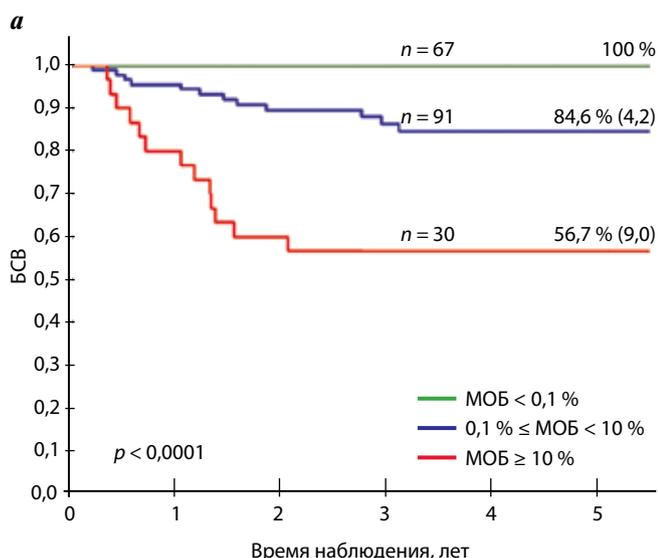


Рис. 2. Распределение пациентов на группы с различным прогнозом в зависимости от результатов определения МОБ на 15-й (а), 36-й (б) и 85-й (в) дни терапии

Таблица 4. Характеристика групп пациентов, выделенных по результатам определения МОБ на 36-й день терапии

Характеристика	МОБ < 0,1 %, n (%)	МОБ ≥ 0,1 %, n (%)	p
Возраст, лет			
< 10	127 (81,9)	25 (69,4)	0,123
≥ 10	28 (18,1)	11 (30,6)	
Пол			
Женский	70 (45,2)	12 (33,3)	0,269
Мужской	85 (54,8)	24 (66,7)	
Поражение центральной нервной системы			
Нет	127 (81,9)	29 (80,6)	0,963
Есть	28 (18,1)	7 (19,4)	
Инициальное количество лейкоцитов в периферической крови при ВП-ОЛЛ, × 10⁹/л			
< 30	115 (74,2)	24 (66,7)	0,480
≥ 30	40 (25,8)	12 (33,3)	
Количество бластов в 1 мкл периферической крови на 8-й день терапии			
< 1000	150 (96,8)	28 (77,8)	< 0,001
≥ 1000	5 (3,2)	8 (22,2)	
Иммунофенотип			
ВП-ОЛЛ	140 (90,3)	26 (72,2)	0,008
Т-ОЛЛ	15 (9,7)	10 (27,8)	
Размер селезенки, см			
< 4	95 (61,3)	19 (52,8)	0,454
≥ 4	60 (38,7)	17 (47,2)	
ETV6-RUNX1-статус			
ETV6-RUNX1-	125 (80,6)	33 (91,7)	0,183
ETV6-RUNX1+	30 (19,4)	3 (8,3)	
Группа риска по стратификации ОЛЛ-МБ-2008			
Группа стандартного риска	67 (43,2)	9 (25,0)	< 0,001
Группа промежуточного риска	84 (54,2)	17 (47,2)	
Группа высокого риска	4 (2,6)	10 (27,8)	
МОБ на 15-й день терапии, %			
< 0,1	67 (43,2)	0 (0)	< 0,001
0,1–10	77 (49,7)	14 (38,9)	
≥ 10	9 (5,8)	21 (58,3)	
Неизвестно	2 (1,3)	1 (2,8)	

Таблица 5. БСВ в различных группах пациентов в зависимости от результатов определения МОБ на 36-й день терапии

МОБ, %	Число пациентов	Число событий	БСВ, %	СО, %	<i>p</i>
Пациенты с ВП-ОЛЛ					
< 0,1	140	5	95,6	1,9	< 0,001
≥ 0,1	26	11	52,3	11,0	
Пациенты с Т-ОЛЛ					
< 0,1	15	4	73,3	11,4	0,157
≥ 0,1	10	6	40,0	15,5	
Пациенты группы стандартного риска					
< 0,1	67	2	96,4	2,5	< 0,001
≥ 0,1	9	3	57,1	19,9	
Пациенты группы промежуточного риска					
< 0,1	84	7	90,7	3,4	< 0,001
≥ 0,1	17	7	56,6	12,6	
Пациенты группы высокого риска					
< 0,1	4	0	100	—	0,026
≥ 0,1	10	7	30,0	14,5	
Пациенты с ETV6-RUNX1					
< 0,1	30	0	100	—	< 0,001
≥ 0,1	4	3	25,0	21,6	

ятного события, проведение многофакторного анализа с включением различных благоприятных факторов оказалось невозможным. Высокое значение МОБ на 15-й день ($\geq 10\%$) и сохранение $> 0,1\%$ опухолевых бластов на момент окончания индукционной терапии, проанализированные отдельно друг от друга, оказались независимыми прогностическими факторами на фоне других критериев высокого риска, таких как мужской пол, возраст ≥ 10 лет, высокий инициальный лейкоцитоз, инициальное поражение центральной нервной системы, Т-линейный фенотип и наличие более 1000 бластных клеток в 1 мкл периферической крови на 8-й день терапии, а также принадлежность к группе высокого риска по стратификации, принятой в ОЛЛ-МБ-2008 [21]. Для 15-го дня отношение опасности составило 4,206 при 95 % ДИ 1,569–11,272 ($p = 0,004$), а для 36-го — 6,468 при 95 % ДИ 2,630–15,906 ($p = 0,001$). Когда же оба показателя МОБ были помещены в одну модель, независимым неблагоприятным прогностическим фактором остался результат определения МОБ на 36-й день, но не на 15-й (табл. 6).

Обсуждение

В течение уже достаточно длительного времени показатели ответа на терапию считаются одними из ос-

новных факторов, определяющих прогноз заболевания [3–6]. К таким показателям относятся как традиционные — «плохой» ответ на монотерапию кортикостероидами, МЗ-статус КМ по результатам цитологического исследования на 15-й день и отсутствие клинко-гематологической ремиссии на момент окончания индукционной терапии [3–6], так и ставшие популярными в последние годы результаты определения МОБ различными методами [7–9]. Традиционно прогностическое значение показателей ответа на терапию рассматривалось с точки зрения выявления пациентов с высокой вероятностью развития рецидивов ОЛЛ. В то же время крайне важно выявление группы низкого риска, для которой возможны деинтенсификация терапии и ослабление неблагоприятных побочных эффектов противоопухолевых препаратов. В наиболее ранних работах, посвященных применению проточной цитометрии для мониторинга МОБ при ОЛЛ, определялась только группа высокого риска, поэтому основной точкой наблюдения считался момент окончания индукционной терапии [12, 14–16, 27, 29]. Однако в этой точке количество МОБ-негативных пациентов очень велико (более 2/3 в зависимости от применяемого протокола терапии). Кроме того, зачастую существенная доля негативных событий происходит именно в МОБ-негативной группе [14, 16]. Поэтому выделить группу низкого риска по результатам определения МОБ на момент окончания индукционной терапии не представляется возможным. Позднее были опубликованы данные, указывающие на то, что низкий уровень МОБ на самых ранних этапах лечения является крайне важным показателем благоприятного прогноза при ОЛЛ [13, 17]. G. Vasso и соавт. удалось с помощью определения МОБ только в 1 точке (15-й день) разделить пациентов на 3 группы с совершенно различным прогнозом. Группу низкого риска составили пациенты с МОБ $< 0,1\%$, группу высокого риска — те, у кого выявлялось $> 10\%$ опухолевых клеток, а группу промежуточного риска — дети с уровнем МОБ 0,1–10,0 % [17]. Таким образом, для стратификации пациентов были использованы количественные результаты проточной цитометрии, а не только качественное разделение больных на МОБ-позитивных и МОБ-негативных.

В нашем исследовании по данным определения МОБ на 15-й день терапии также удалось разделить пациентов на 3 группы с использованием тех же пороговых уровней, что и в работе G. Vasso и соавт. [17]. При этом в группе с МОБ $< 0,1\%$ не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного события. Некоторые различия в распределении пациентов по группам между 2 исследованиями обусловлены применением разных терапевтических протоколов и, как следствие, неодинаковой скоростью элиминации опухолевых клеток. МОБ на 15-й день сохраняла свое прогностическое значение в группе ВП-ОЛЛ, а отсутствие статистической значимости различий при Т-ОЛЛ, скорее всего, вызвано малым числом пациентов ($n = 25$).

Таблица 6. Результаты многофакторного анализа влияния на БСВ различных неблагоприятных факторов

Характеристика	Число пациентов	Число событий	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
			отношение опасности	95 % ДИ	p	отношение опасности	95 % ДИ	p
<i>Возраст, лет</i>								
< 10	150	16	1		0,020	1		0,096
≥ 10	38	9	2,635	1,163–5,967		2,081	0,878–4,931	
<i>Пол</i>								
Женский	82	12	1		0,644			
Мужской	106	13	0,831	0,379–1,822				
<i>Поражение центральной нервной системы</i>								
Нет	154	16	1		0,013	1		0,115
Есть	34	9	2,828	1,249–6,401		2,096	0,835–5,259	
<i>Количество бластов в 1 мкл периферической крови на 8-й день терапии</i>								
< 1000	175	20	1		0,005	1		0,484
≥ 1000	13	5	4,080	1,529–10,890		0,608	0,151–2,451	
<i>Инициальное количество лейкоцитов в периферической крови при ВП-ОЛЛ, × 10⁹/л</i>								
< 100	150	20	1		0,001	1		0,053
≥ 100	38	5	8,331	3,098–22,403		7,175	0,974–52,832	
<i>Иммунофенотип</i>								
ВП-ОЛЛ	163	15	1		0,001	1		0,005
Т-ОЛЛ	25	10	5,428	2,434–12,106		3,944	1,512–10,291	
<i>МОБ на 15-й день терапии, %</i>								
< 10	158	12	1		0,001	1		0,349
≥ 10	30	13	6,916	3,152–15,177		1,761	0,538–5,764	
<i>МОБ на 36-й день терапии, %</i>								
< 0,1	153	9	1		0,001	1		0,007
≥ 0,1	35	16	9,872	4,354–22,384		4,456	1,498–13,251	
<i>Группа риска по стратификации ОЛЛ-МБ-2008</i>								
Группа стандартного риска + группа промежуточного риска	174	18	1		0,001	1		0,866
Группа высокого риска	14	7	6,226	2,592–14,958		0,870	0,173–4,370	

При этом среди пациентов с Т-ОЛЛ наиболее четко выделялась группа с благоприятным прогнозом, хотя в нее вошли лишь 4 человека. Среди пациентов группы стандартного риска также все неблагоприятные события были зарегистрированы у детей с величиной МОБ ≥ 0,1 %, хотя различия оказались на границе статистической достоверности. В группе промежуточного риска по данным 15-го дня выделялись все 3 группы пациентов, а в группе высоко-

го риска лишь 4 больных из 14 имели МОБ < 10 %, и их прогноз отличался от детей с высоким уровнем МОБ. В группе ОЛЛ, ассоциированного с перестройкой *ETV6-RUNX1*, прогностически наиболее значимой оказалась величина МОБ в 1 %. Таким образом, в разных группах пациентов с использованием различных пороговых уровней МОБ неизменно вносила существенный вклад в определение прогноза (см. табл. 3).

Результаты определения МОБ на 36-й день также показали высокую способность выделять пациентов с различным прогнозом. При этом наиболее применимым оказался пороговый уровень 0,1 %, а не 0,01 %, принятый за предел рутинной чувствительности метода. Величина МОБ 0,1 % позволила четко выделить пациентов с высоким риском развития рецидивов во всех исследованных подгруппах ОЛЛ. В работе Н.В. Мигаль и соавт. в рамках того же протокола ОЛЛ-МБ-2008 по данным определения МОБ на 36-й день пациентов разделяли на МОБ-негативных и МОБ-позитивных [29]. В группе стандартного риска, выделенной по стратификационным критериям протокола ОЛЛ-МБ-2008 [21], наличие МОБ не имело прогностического значения [29]. Возможно, это связано с тем, что авторы, по сути, применяли не количественную, а качественную проточную цитометрию. В таком случае пациенты с уровнем МОБ 0,01–0,1 %, имевшие, по нашим данным, благоприятный прогноз, оказались отнесены в неблагоприятную группу, что уменьшило различия между группами. В целом же наши данные еще раз подтвердили прогностическое значение МОБ, определенной на момент окончания индукционной терапии, ранее показанное группой из РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск) как в рамках протокола ОЛЛ-МБ-2008 [29], так и для предыдущей версии протокола – ОЛЛ-МБ-2002 [27]. Однако, как и ожидалось, в этой точке наблюдения оказалось возможным выделить только группу высокого риска: более 1/3 всех неблагоприятных событий (34,6 %) произошло в группе с МОБ < 0,1 %, что не позволяет по данным МОБ выделить группу с благоприятным прогнозом.

По результатам определения МОБ на 85-й день терапии и после HR1 также выделялись пациенты высокого риска. Однако эта группа получилась очень немногочисленной, а почти 2/3 неблагоприятных событий произошло в МОБ-негативной группе. Кроме того, определение МОБ в этой точке наблюдения не принесло дополнительной прогностической информации к данным, полученным на 36-й день. Наконец, важным оказалось не само наличие МОБ на 85-й день, а длительная персистенция остаточной опухоли при дальнейшем мониторинге. Тем не менее пациенты с сохранением МОБ на 85-й день или после HR1, безусловно, относятся к группе высокого риска и требуют пристального внимания.

В нашем исследовании единственным критерием низкого риска оказался уровень МОБ на 15-й день < 0,1 %, в то время как критериев неблагоприятного прогноза, основанных на МОБ, было несколько. Это и МОБ ≥ 10 % на 15-й день, и МОБ $\geq 0,1$ % на 36-й день, и любая МОБ-позитивность на 85-й день. При выборе точки наблюдения и порогового уровня для выявления пациентов с высокой вероятностью развития рецидива нужно учитывать несколько факторов. Определение МОБ методом проточной цитометрии технически

проще во время индукционной терапии, потому что после 36-го дня в КМ чаще всего определяются нормальные В-предшественники [14, 33, 34], которые не всегда просто отличить по иммунофенотипу от опухолевых клеток. Кроме того, на 85-й день возможный пороговый уровень является одновременно и предельным для рутинной чувствительности исследования, что делает результаты менее воспроизводимыми и затрудняет стандартизацию определения МОБ в рамках многоцентровых исследований. Учитывая это, а также описанные выше особенности полученных на 85-й день или после HR1 данных, представляется более рациональным использовать для стратификации пациентов результаты определения МОБ во время индукционной терапии.

По результатам нашего исследования, выделение 3 групп пациентов по данным МОБ возможно 3 различными путями (рис. 3). При этом критерием низкого риска во всех случаях остается уровень МОБ на 15-й день < 0,1 %. Группу с неблагоприятным прогнозом можно выделить по данным 15-го дня (МОБ ≥ 10 %; см. рис. 3а), можно по данным 36-го дня (МОБ $\geq 0,1$ %; см. рис. 3б), а можно комбинировать результаты, полученные в этих точках наблюдения (МОБ ≥ 10 % на 15-й день или МОБ $\geq 0,1$ % на 36-й день; см. рис. 3в). Учитывая результаты многофакторного анализа, а также то, что на 15-й день терапии образцы КМ бывают крайне малоклеточными, предпочтительным представляется использовать в качестве критерия высокого риска результаты, полученные на 36-й день. Как показано на рис. 3б, такой способ выделения пациентов с плохим прогнозом в действительности приводит к наиболее четкому разделению групп. При этом попытка совмещения данных обеих точек наблюдения лишь ухудшала точность выделения группы с наиболее неблагоприятным прогнозом (см. рис. 3в). Представленное в табл. 7 сопоставление стратификации по протоколу ОЛЛ-МБ-2008 и по данным МОБ на 15-й и 36-й дни терапии говорит о том, что эти 2 системы стратификации выделяют относительно разные группы пациентов и могут применяться совместно.

В повседневной практике наиболее удобно использовать для выделения всех групп риска одну точку наблюдения. Это может существенно снизить стоимость исследования, а также упростить стандартизацию его проведения в рамках многоцентровых групп. С этой точки зрения наиболее перспективным представляется определение МОБ на 15-й день, поскольку в остальных временных точках невозможно выделить пациентов с благоприятным прогнозом. Однако, несмотря на существенное количество работ, в которых показана роль именно 15-го дня как единственной точки определения МОБ, ограничиваться исследованием КМ только в данной точке весьма рискованно. На фоне характерных для данного этапа терапии выраженной аплазии кроветворения, часто низкой клеточности образца КМ и существенной примеси перифериче-

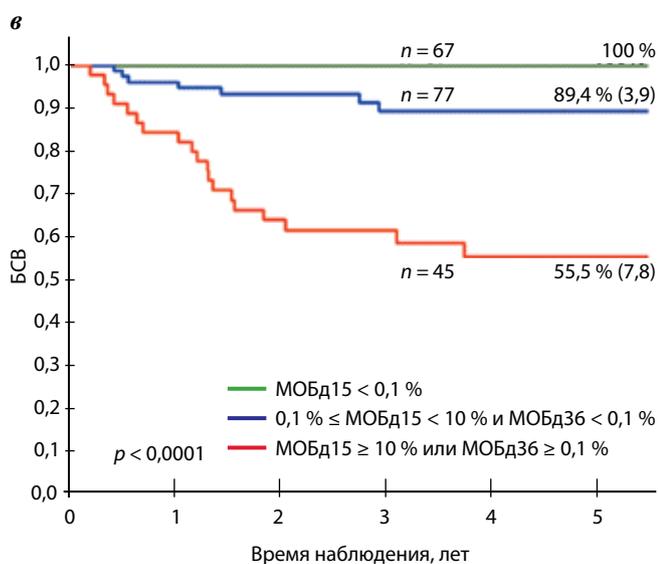
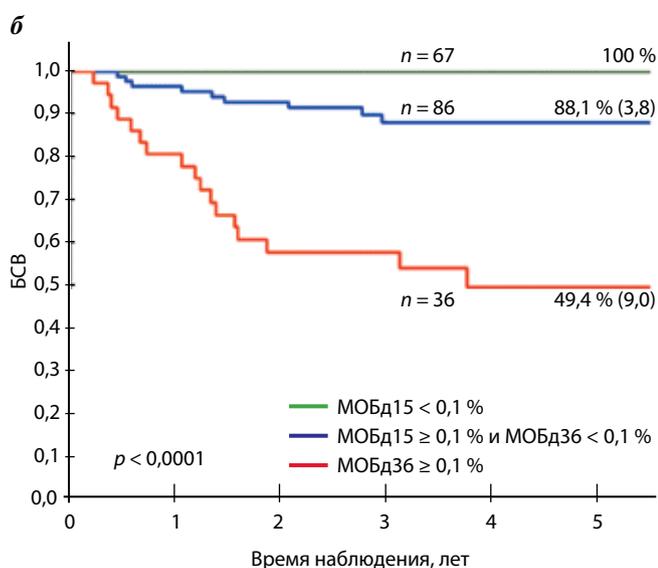
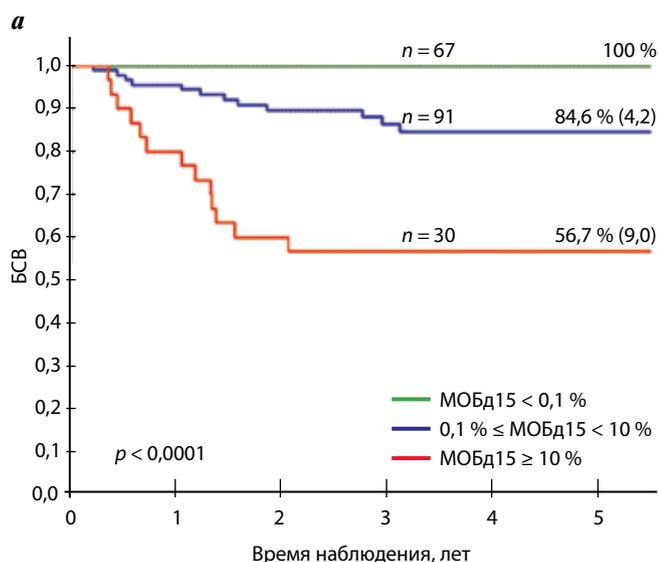


Рис. 3. Варианты разделения пациентов на группы по результатам определения МОБ на 15-й и 36-й дни терапии (пояснения в тексте)

Таблица 7. Распределение пациентов по группам риска, выделенным по системе стратификации протокола ОЛЛ-МБ-2008 и по величине МОБ на 15-й и 36-й дни терапии (пояснения в тексте). В скобках указано количество неблагоприятных событий

Группа риска	МОБ на 15-й день < 0,1 %	МОБ на 15-й день ≥ 0,1 % и МОБ на 36-й день < 0,1 %	МОБ на 36-й день ≥ 0,1 %	Итого
Группа стандартного риска	29 (0)	38 (3)	8 (2)	75 (5)
Группа промежуточного риска	36 (0)	46 (7)	18 (7)	100 (14)
Группа высокого риска	2 (0)	2 (0)	10 (7)	14 (7)
Итого	67 (0)	86 (10)	36 (16)	189 (26)

ской крови могут возникать сложности с определением МОБ, особенно при не очень большом опыте оператора цитометра. Возможными путями решения этих проблем являются обязательное использование ДНК-тропных флуоресцентных красителей, анализ большого количества клеток (не менее 100 000) и применение маркеров, которые позволяют оценить степень разведения КМ кровью [35]. Однако в любом случае более надежным является мониторинг МОБ в нескольких последовательных точках. Именно такой подход применяется в нескольких крупных исследовательских группах [36]. И хотя результаты определения МОБ на 36-й день напрямую связаны с уровнем МОБ на 15-й день, говорить об их 100 % зависимости не приходится [37, 38].

На протяжении последних лет в европейских кооперативных группах по лечению ОЛЛ в качестве «золотого стандарта» определения МОБ принималось определение клоносpezifических перестроек генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов [39–42]. Основными преимуществами данного метода перед проточной цитометрией являются более высокая чувствительность и лучше отработанная система стандартизации [10, 40]. Однако результаты нашего исследования показали, что на 15-й и 36-й дни терапии для получения прогностически важной информации высокая чувствительность вовсе не обязательна, так как пороговым уровнем выделения групп низкого и высокого риска в этих 2 точках являлась величина МОБ 0,1 %. Кроме того, в настоящее время быстро развивается стандартизация определения МОБ методом проточной цитометрии в рамках различных кооперативных групп по лечению ОЛЛ [30, 43–45].

В целом результаты мониторинга МОБ являются одним из факторов риска ОЛЛ и в перспективе могут быть интегрированы в систему стратификации в протоколах группы МБ. Однако, учитывая большое количество терапевтических «рукавов» в современных протоколах терапии ОЛЛ, рекомендовать использование

результатов определения МОБ при выявлении групп риска можно будет только после подтверждения прогностического значения МОБ в рамках более мощного многоцентрового исследования.

Выводы

1. Определение МОБ методом проточной цитометрии у детей с ОЛЛ, получающих терапию по протоколу ОЛЛ-МБ-2008, позволяет четко выделять пациентов с разным прогнозом.

2. Критерием благоприятного прогноза является низкий уровень МОБ (< 0,1 %) на 15-й день терапии.

3. Неблагоприятными факторами являются крайне высокий уровень МОБ (> 10 %) на 15-й день терапии, > 0,1 % опухолевых клеток на 36-й день терапии и сохранение МОБ в КМ (> 0,01 %) на 85-й день терапии.

4. Данные, полученные на момент окончания индукционной терапии, позволяют наиболее четко выделять пациентов с высокой вероятностью развития рецидива.

5. Комбинирование данных, полученных на 15-й и 36-й дни терапии, позволяет разделять пациентов на 3 группы с различным прогнозом.

6. Результаты определения МОБ методом проточной цитометрии могут с успехом использоваться совместно с другими прогностическими факторами в рамках системы стратификации протоколов терапии ОЛЛ группы МБ как в общей группе, так и в различных подгруппах пациентов.

7. Результаты моноцентрового исследования должны быть уточнены в рамках многоцентровой группы терапии ОЛЛ с включением большего числа больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stanula M., Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46(1):52–63.
- Pui C.H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5121–3.
- Mörike A., Zimmermann M., Reiter A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265–84.
- Pui C.H., Pei D., Sandlund D.T. et al. Long-term results of St. Jude Total therapy studies 11, 12, 13A, 13B and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24(2):371–82.
- Pui C.H., Carroll W.L., Meshinchi S., Arceci R.J. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551–65.
- Pui C.H., Mullighan C.G., Evans W.E., Relling M.V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012;120(6):1165–74.
- Moppett J., Burke G.A., Steward C.G. et al. The clinical relevance of detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Pathol* 2003;56(4):249–53.
- Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:7–12.
- Schrappe M. Minimal residual disease: optimal methods, timing, and clinical relevance for an individual patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:137–42.
- Bruggemann M., Schrauder A., Raff T. et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the second international symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010;24(3):521–35.
- Campana D., Coustan-Smith E. Advances in the immunological monitoring of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Clin Res Haematol* 2002;15(1):1–19.
- Coustan-Smith E., Sancho J., Hancock M.L. et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;96(8):2691–6.
- Coustan-Smith E., Sancho J., Behm F.G. et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2002;100(1):52–8.
- Dworzak M.N., Froschl G., Printz D. et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(6):1952–8.
- Björklund E., Mazur J., Söderhäll S., Porwit-MacDonald A. Flow cytometric follow up of minimal residual disease in bone marrow gives prognostic information in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2003;17(1):138–48.
- Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111(12):5477–85.
- Basso G., Veltroni M., Valsecchi M.G. et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5168–74.
- 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(6):1144–53.
- Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. *Педиатрия* 2009;(4):19–27. [Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I., Rumyantsev A.G. Treatment optimization of children acute lymphoblastic leukemia in Russia. *Pediatriya = Pediatrics* 2009;(4):19–27. (In Russ.)].
- Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В. Эффективность протокола ALL-МБ-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Терапевтический архив* 2010;(7):11–20. [Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I., Aleynikova O.V. et al. Efficacy of ALL-MB-2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Terapevticheskiy archive = Therapeutic Archives* 2010;(7):11–20. (In Russ.)].
- Литвинов Д.В., Карелин А.Ф., Романова К.И. и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы. *Доктор. Ру* 2015;(10):30–7. [Litvinov D.V., Karelin A.F., Romanova K.I. et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: current possibilities and unsolved problems. *Doctor.ru* 2015;(10):30–7. (In Russ.)].
- Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Цаур Г.А. и др. Изменения иммунофенотипа опухолевых бластов при CD10-позитивном остром лимфобластном лейкозе у детей к 15-му дню индукционной терапии по протоколу ALL-МБ-2008. *Иммунология* 2010;(2):60–4. [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Tsauro G.A. et al. Changes in blasts immunophenotype in CD10-positive children acute lymphoblastic leukemia

- by 15th day of induction therapy according ALL-MB-2008 protocol. *Immunologiya = Immunology* 2010;(2):60–4. (In Russ.).
23. Попов А.М., Вержицкая Т.Ю., Цаур Г.А. и др. Аберрации иммунофенотипа, применимые для мониторинга минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии при CD10-позитивном остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников. *Иммунология* 2010;(6):299–304. [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Tsaur G.A. et al. Immunophenotype aberrations used for minimal residual disease monitoring by flow cytometry in CD10-positive acute lymphoblastic leukemia from B-cell precursors. *Immunologiya = Immunology* 2010;(6):299–304. (In Russ.).]
24. Мовчан Л.В., Шман Т.В., Белевцев М.В. и др. Изменение иммунофенотипа лейкоэмических клеток на этапах индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-лимфоцитов у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2011;(1):21–6. [Movchan L.V., Shman T.V., Belevtsev M.V. et al. The immunophenotype changes of leukemic cells during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia from B-cell precursors in children. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2011;(1):21–6. (In Russ.).]
25. Попов А.М., Вержицкая Т.Ю., Цаур Г.А. и др. Алгоритм применения проточной цитометрии для мониторинга минимальной остаточной болезни при CD10-негативном остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2012;(5):31–5. [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Tsaur G.A. et al. Flow cytometry algorithm for minimal residual disease monitoring in CD10-negative acute lymphoblastic leukemia from B-cells precursor. *Voprosy diagnostiki v pediatrii = Diagnostics in Pediatrics* 2012;(5):31–5. (In Russ.).]
26. Мовчан Л.В. Лейкоз-ассоциированный иммунофенотип опухолевых клеток у детей с острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-лимфоцитов. *Онкогематология* 2012;(1):22–8. [Movchan L.V. Leukemia-associated immunophenotype of tumor cells in children with acute lymphoblastic leukemia from B-cell precursors. *Oncohematology* 2012;(1):22–8. (In Russ.).]
27. Савва Н.Н., Краско О.В., Белевцев М.В. и др. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни для безрецидивной выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом на протоколе ОЛЛ-МБ-2002 (однофакторный и многофакторный анализ). *Онкогематология* 2009;(2):17–21. [Savva N.N., Kras'ko O.V., Belevtsev M.V. et al. Prognostic value of minimal residual disease for relapse-free survival in children with acute lymphoblastic leukemia treating according ALL-MB-2002 protocol (univariate and multivariate analysis). *Oncohematology* 2009;(2):17–21. (In Russ.).]
28. Meleshko A.N., Savva N.N., Fedasenko U.U. et al. Prognostic value of MRD-dynamics in childhood acute lymphoblastic leukemia treated according to the MB-2002/2008 protocols. *Leuk Res* 2011;35(10):1312–20.
29. Мигаль Н.В., Белевцев М.В., Мовчан Л.В. и др. Прогностическое значение минимальной резидуальной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015;(1):50–7. [Migal' N.V., Belevtsev M.V., Movchan L.V. et al. The prognostic value of minimal residual disease in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015;(1):50–7. (In Russ.).]
30. Dworzak M.N., Gaipa G., Ratei R. et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: multicentric assessment is feasible. *Cytometry B Clin Cytom* 2008;74(6):331–40.
31. Kaplan E. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
32. Cox D.R. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B* 1972;34:187–220.
33. Dworzak M.N., Fritsch G., Fleisher C. et al. Multiparameter phenotype mapping of normal and post-chemotherapy B lymphopoiesis in pediatric bone marrow. *Leukemia* 1997;11(8):1266–73.
34. Попов А.М., Вержицкая Т.Ю., Цаур Г.А. и др. Ограниченная возможность применения упрощенного подхода для определения минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников. *Клиническая лабораторная диагностика* 2011;(3):25–9. [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Tsaur G.A. et al. Limited possibility of using a simplified approach to determine the minimal residual disease by flow cytometry in children with acute lymphoblastic leukemia from the B-cell precursors. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2011;(3):25–9. (In Russ.).]
35. Loken M.R., Chu S.C., Fritschle W. et al. Normalization of bone marrow aspirates for hemodilution in flow cytometric analyses. *Cytometry B Clin Cytom* 2009;76(1):27–36.
36. Pui C.H., Pei D., Coustan-Smith E. et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):465–74.
37. Ratei R., Basso G., Dworzak M. et al. Monitoring treatment response of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in the AIEOP-BFM-ALL 2000 protocol with multiparameter flow cytometry: predictive impact of early blast reduction on the remission status after induction. *Leukemia* 2009;23(3):528–34.
38. Попов А.М., Цаур Г.А., Солодовников А.Г. и др. Связь результата определения минимальной остаточной болезни у детей с острым лимфобластным лейкозом по окончании индукционной терапии протокола ALL-MB-2008 с различными прогностическими факторами. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2012;(4):20–7. [Popov A.M., Tsaur G.A., Solodovnikov A.G. et al. Relations of minimal residual disease determination at the end of induction therapy with different prognostic factors in children with acute lymphoblastic leukemia treating according to ALL-MB-2008 protocol. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2012;(4):20–7. (In Russ.).]
39. van Dongen J.J., Seriu T., Panzer-Grumayer E.R. et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998;352(9142):1731–8.
40. van der Velden V.J., Panzer-Grumayer E.R., Cazzaniga G. et al. Optimization of PCR-based minimal residual disease diagnostics for childhood acute lymphoblastic leukemia in a multi-center setting. *Leukemia* 2007;21(4):706–13.
41. Flohr T., Schrauder A., Cazzaniga G. et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22(4):771–82.
42. Conter V., Bartram C.R., Valsecchi M.G. et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010;115(16):3206–14.
43. Irwing J., Jesson J., Virgo P. et al. Establishment and validation of a standard protocol for the detection of minimal residual disease in B-lineage childhood acute lymphoblastic leukemia by flow cytometry in a multi-center setting. *Haematologica* 2009;94(6):870–4.
44. Björklund E., Matinlauri I., Tierens A. et al. Quality control of flow cytometry data analysis for evaluation of minimal residual disease in bone marrow from acute leukemia patients during treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(6):406–15.
45. van Dongen J.J., van der Velden V.J., Brüeggemann M., Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015;125(26):3996–4009.

Ацеллбия® и Мабтера® распознают CD20-положительные клетки с одинаковой эффективностью

В.А. Мисюрин^{1,2}, А.В. Мисюрин^{1,2}, А.Е. Мисюрина^{2,3}, Ю.П. Финашутина^{1,2},
М.А. Барышникова¹, О.С. Бурова¹, С.К. Кравченко³

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

²ООО «ГеноТехнология»; Россия, 117485, Москва, ул. Профсоюзная, 104;

³ФГБУ ГНЦ Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 4а

Контакты: Всеволод Андреевич Мисюрин vsevolod.misyurin@gmail.com

Проведено сравнение свойств ритуксимаба производства Hoffmann–La Roche, Швейцария (Мабтера®) и первого отечественного биоаналога компании Биокад (Ацеллбия®). Сравнивали концентрации белка в препарате методом Бредфорда. Согласно результатам измерения, концентрация белка в препаратах одинаковая. Проводили электрофорез препаратов в денатурирующих условиях. Белок распался на фрагменты, эквивалентные по массе тяжелым и легким цепям иммуноглобулина. Наконец, проводили реакцию проточной цитометрии, где ритуксимаб использовался как первичное антитело для распознавания CD20-положительных клеток больных В-клеточным хроническим лимфоидным лейкозом. Результат показал, что как Мабтера®, так и Ацеллбия® распознают одинаковое количество клеток. Таким образом, комплекс представленных измеримых в условиях *in vitro* параметров продемонстрировал идентичность препаратов Мабтера® и Ацеллбия®.

Ключевые слова: Ацеллбия®, Мабтера®, лабораторная диагностика, чувствительность к моноклональным антителам

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-56-59

Acellbia® and Mabtera® are recognize CD20-positive cells with equal efficiency

V.A. Misyurin^{1,2}, A.V. Misyurin^{1,2}, A.E. Misyurina^{2,3}, Yu.P. Finashutina^{1,2},
M.A. Baryshnikova¹, O.S. Burova¹, S.K. Kravchenko³

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²“GenoTechnology” LLC; 104 Profsoyuznaya St., Moscow, 117485, Russia;

³Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia;

4a Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia

In present study were compared characteristics of rituximab produced by Hoffmann–La Roche (Mabtera®) and first domestic bio-similar Acellbia® from Biocad Company. Concentration of protein was measured using Bradford's method. According to our results, protein concentration in formulations was the same. We electrophoresed formulations in denaturing conditions. Protein from formulations was denatured into fragments. Heavy and light chains of immunoglobulin were observed in gel. Finally, we performed flow cytometry where rituximab was used as primary antibody to detect CD20-positive B-cells of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Both Mabtera® and Acellbia® recognized the same number of cells. Thus, assays performed *in vitro* submitted identity of Mabtera® and Acellbia® characteristics.

Key words: Acellbia®, Mabthera®, laboratory diagnostics, monoclonal antibodies sensitivity

В свое время внедрение ритуксимаба открыло новую эпоху эффективной иммунотерапии неходжкинских В-клеточных лимфом и В-клеточного хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ) [1]. В частности, ритуксимаб используется как компонент поддерживающей терапии у больных фолликулярной лимфомой и значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания (53 % против 37 %) в течение 5 лет по сравнению с терапией только химиопрепаратами [2].

Создатели вектора ТСАЕ 8 и гибридомы НВ 11388 (депонированной в American Type Culture Collection) для продукции ритуксимаба сохранили за собой только авторское право и не возражают против использо-

вания созданной ими технологии [3]. Последний патент компании Biogen Idec Inc., защищающий процесс производства ритуксимаба на территории США, истек 7 апреля 2015 г. [4]. С этого момента любая компания может наладить производство ритуксимаба и распространять его под собственной маркой. Однако скопировать в точности производство биопрепарата очень непросто. Культура клеток яичника китайского хомячка, продуцирующая ритуксимаб, как и все живые организмы, чутко реагирует на стрессы. Это может отражаться в виде недокументированных изменений в структуре антитела, к примеру, в виде аберрантного гликозилирования. Из-за этих изменений свойства биопрепарата, в частности антитела, могут варьиро-

вать не только у разных производителей, но даже от партии к партии [5]. Следует обращать внимание на такую особенность при длительной поддерживающей терапии, например в случае фолликулярной лимфомы. Со временем запасы препарата из той партии, которой начали терапию, заканчиваются, либо заканчивается срок годности ритуксимаба.

В настоящее время на территории Европы и России ритуксимаб распространяется под маркой Мабтера® (Hoffmann–La Roche, Швейцария). В России появился биоаналог Ацеллбия® (Биокад, Россия), представляющий собой ритуксимаб, эквивалентный зарубежному. Фармакодинамика и фармакокинетика препаратов были одинаковыми. При сравнении препаратов в группах больных фолликулярной лимфомой и В-клеточной лимфомой маргинальной зоны выявлена их равная эффективность и безопасность. Применение Ацеллбии, так же как и Мабтеры, не сопровождалось развитием иммунной реакции против лекарства [6, 7]. Иными словами, результаты проведенных исследований доказали отсутствие различий по всем основным параметрам в прямом сравнении препарата Ацеллбия® с препаратом Мабтера®.

Тем не менее, несмотря на сходство как в показаниях, так и в эффективности, больные, получив препарат Мабтера® первым, отдают ему предпочтение и при последующих введениях, а к препарату Ацеллбия® относятся с осторожностью. Общаясь с практикующими врачами-гематологами, мы пришли к выводу о необходимости провести собственное сравнение препаратов Ацеллбия® и Мабтера® и доступно описать полученные результаты, чтобы подтвердить или опровергнуть опасения больных о неидентичности данных препаратов.

Мы сравнили между собой несколько серий препаратов Мабтера® (номера серий Н0108, Н0142, Н0684, Н0783 и Н0142) и Ацеллбия® (номера 69251014, 69080814, 69200914, 69020714). В первом эксперименте была измерена концентрация общего белка в препаратах методом Бредфорда. Согласно результатам (рис. 1), концентрация белка в различных сериях сопоставима ($p = 1,0$).

Второй эксперимент был выполнен в целях оценки стабильности рассматриваемых антител. Для этого провели электрофорез разведенных препаратов в денатурирующих условиях. Одновременно с терапевтическими антителами на гель нанесли пробу мышинных антител класса G. Белки, присутствующие в препаратах, разделились на 2 мажорные фракции, масса которых составила около 55 и около 25 кДа, что обычно наблюдается при денатурации антител на тяжелые и легкие цепи (рис. 2). Срок годности Мабтеры серии Н0108 к моменту выполнения экспериментов истек, но никаких отличий данной пробы от проб Мабтеры более новой серии Н0684 или Ацеллбии не выявлено. Таким образом, ритуксимаб, произведенный под марками Мабтера® и Ацеллбия®, одинаково стабилен.

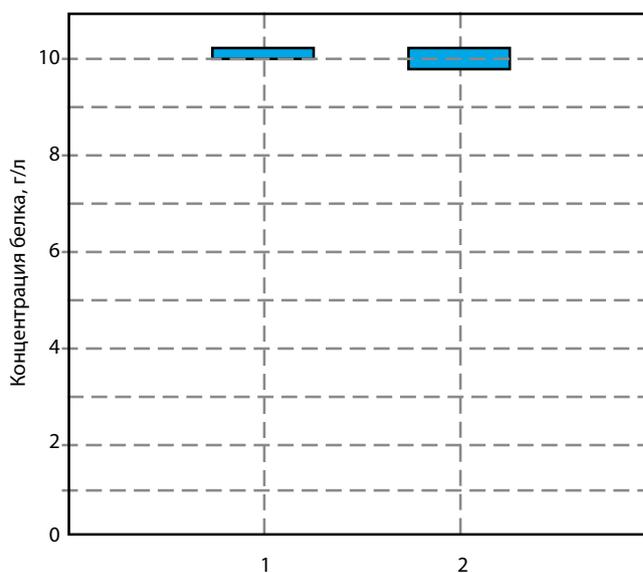


Рис. 1. Общая концентрация белка в препаратах Ацеллбия® (1) и Мабтера® (2), измеренная в различных сериях

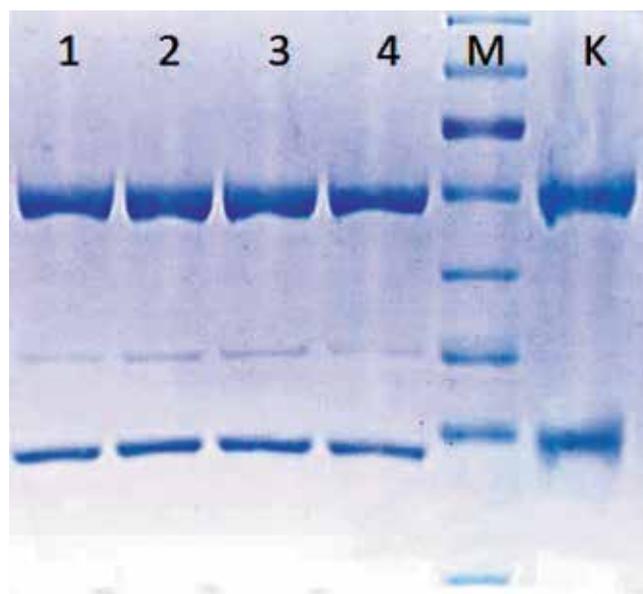


Рис. 2. Электрофорез препаратов Мабтера® и Ацеллбия®. 1 – Мабтера® (Н0108); 2 – Мабтера® (Н0142); 3 – Мабтера® (Н0684); 4 – Ацеллбия® (69251014); М – маркер молекулярных масс PageRuler™ 10–170 кДа; К – мышинные антитела класса G

Интересно, что во всех 4 сериях препаратов наблюдалось наличие минорной полосы (или бэнда), соответствовавшей массе чуть более 35 кДа. Согласно данным производителей, Ацеллбия® и Мабтера® содержат всего 1 белковый компонент – ритуксимаб, о наличии других белков не сообщается. Если белковые примеси отсутствуют, можно предположить, что мы наблюдали 3-доменный фрагмент тяжелой цепи ритуксимаба, полученный в результате денатурации данного антитела еще на стадии упаковки и сохранившийся в неизменном состоянии. Следует отметить, что этот бэнд уже был обнаружен и описан D. Nebija

и соавт. [5], однако его наличие никак не обсуждалось. В любом случае, этот фрагмент присутствует как в со-

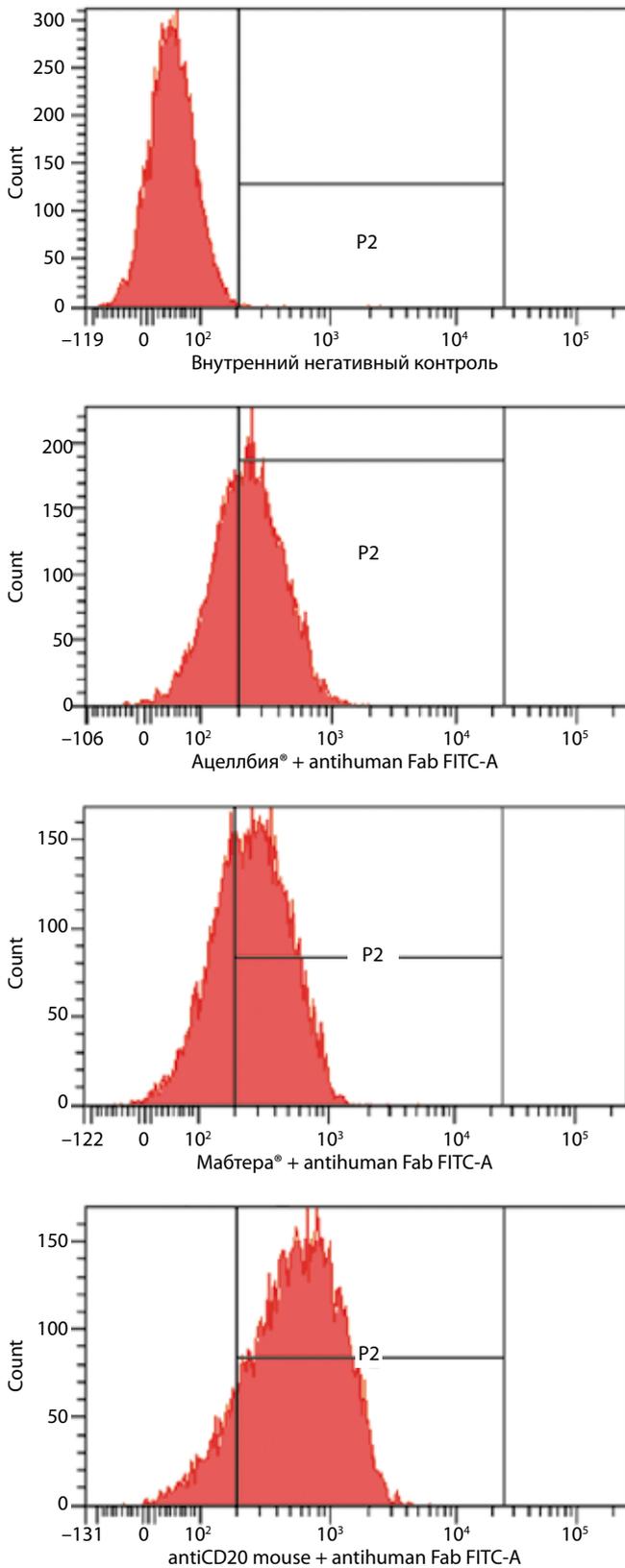


Рис. 3. Проточная цитометрия клеток крови больного В-ХЛЛ. Ацеллбия® связалась с поверхностью 57 % клеток; Мабтера® – 62 % клеток; мышинные анти-CD20-антитела – 86 % клеток

ставе препарата Мабтера®, так и Ацеллбия®, что снова подтверждает их сходство.

Наконец, был проведен эксперимент (реакция иммунофлуоресценции) по определению способности Мабтеры и Ацеллбии распознавать CD20-положительные клетки. В качестве субстрата использовалась кровь 2 больных В-ХЛЛ. Клетки инкубировали с антителами Ацеллбия® и Мабтера® серии Н0684 и контрольными мышинными анти-CD20-антителами (НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). В реакции использовали вторичные антитела, конъюгированные с красителем FITC. Результаты анализировали на проточном цитометре FACSCantoII. Данный эксперимент

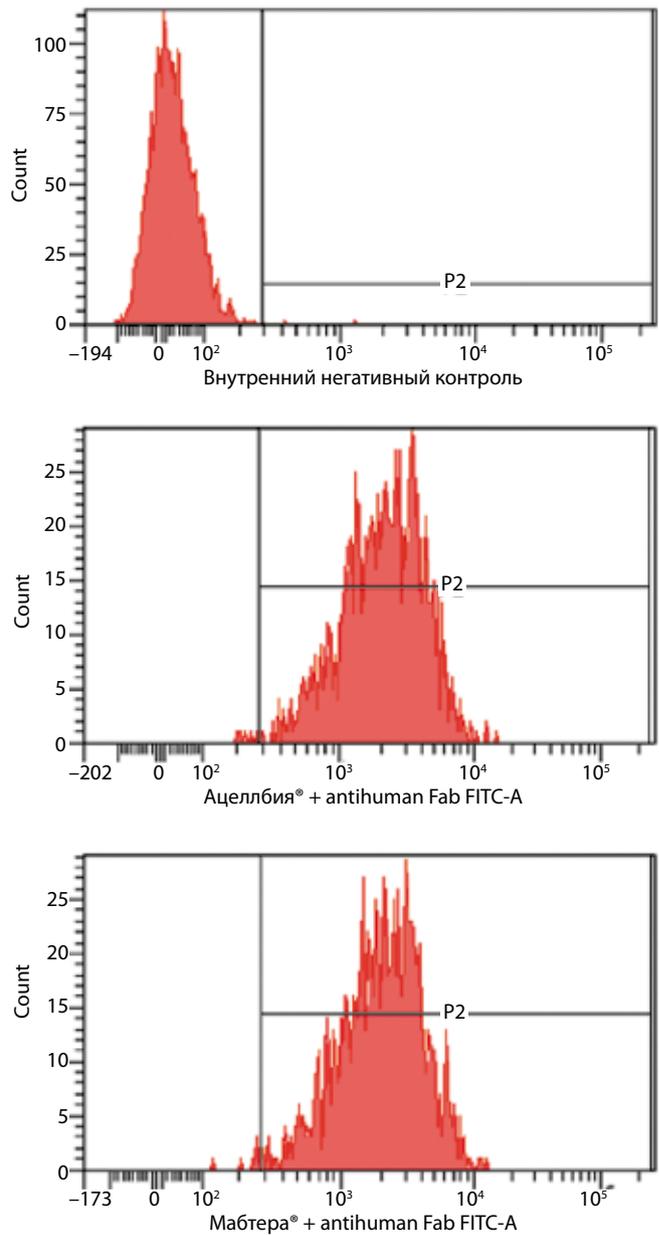


Рис. 4. Проточная цитометрия клеток крови больной В-ХЛЛ. Ацеллбия® связалась с поверхностью 99,3 % клеток; Мабтера® – 99,5 % клеток

позволил оценить эффективность связывания двух антител в условиях *in vitro* с клетками, полученными от одного больного. Такой подход невозможен при клинических испытаниях препаратов на больных, так как невозможно одновременно вводить больному оба препарата, которые сравнивают между собой.

Ацеллбия® и Мабтера® связались с одинаковым количеством клеток крови больного (рис. 3), распознав соответственно 57 и 62 % CD20-положительных клеток. Контрольные антитела распознали 86 % клеток. Это неудивительно, поскольку каждое антитело связывается с уникальным эпитопом CD20, и вероятность совпадения авидности у двух антител крайне низка.

Эффективность связывания Ацеллбии и Мабтеры проверили на клетках больной с диагнозом В-ХЛЛ. В дан-

ном случае антитела распознали 99,3 % (Ацеллбия®) и 99,5 % (Мабтера®) клеток, выделенных из крови пациентки (рис. 4). Связывание Ацеллбии и Мабтеры с одинаковым количеством клеток крови больных В-ХЛЛ в условиях *in vitro* не опровергает одинаковую клиническую эффективность применения данных препаратов.

Итак, мы установили сходство препаратов Ацеллбия® и Мабтера® по таким признакам, как концентрация белковой субстанции, стабильность антитела и возможное наличие примесей, а также способность антител связываться с CD20-положительными клетками. По всем перечисленным критериям препараты полностью идентичны.

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Marcus R., Imrie K., Belch A. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105(4):1417–23.
- Salles G., Mounier N., de Guibert S. et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;112(13):4824–31.
- <http://www.google.com/patents/US5736137>
- <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00073>
- Nebija D., Kopelent-Frank H., Urban E. et al. Comparison of two-dimensional gel electrophoresis patterns and MALDI-TOF MS analysis of therapeutic recombinant monoclonal antibodies trastuzumab and rituximab. *J Pharm Biomed Anal* 2011;56(4):684–91.
- Алексеев С.М., Капланов К.Д., Иванов Р.А., Черняева Е.В. Современный подход к разработке и исследованию биоаналогов на примере первого российского препарата моноклональных антител – Ацеллбия® (Ритуксимаб). *Исследования и практика в медицине* 2015;1(2):8–12. [Alekseev S.M., Kaplanov K.D., Ivanov R.A., Chernyaeva E.V. The modern approach to the development and study of biosimilars on the example of Russian first monoclonal antibody preparations – Atsellbiya® (Rituximab). *Issledovaniya i praktika v medicine = Research and Practice in Medicine* 2015;1(2):8–12. (In Russ.)].
- Капланов К.Д., Зарицкий А.Ю., Алексеев С.М. и др. Начало эры применения биоаналогов моноклональных антител в онкологии: современные международные рекомендации и результаты исследования первого российского биоаналога ритуксимаба у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой. *Современная онкология* 2014;16(2):38–44. [Kaplanov K.D., Zaritskiy A.Yu., Alekseev S.M. et al. The era of monoclonal antibodies biosimilars application in oncology: current international recommendations; results of the first Russian rituximab biosimilar study in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2014;16(2):38–44. (In Russ.)].

Алосенсибилизация к антигенам эритроцитов (обзор литературы)

Н.В. Минеева¹, И.А. Пашкова², И.И. Кробинец¹, Е.А. Сысоева¹

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350029, Краснодар, ул. 1 мая, 167

Контакты: Ирина Ивановна Кробинец irina_laborant@mail.ru

В статье приведены данные обзора литературы о причинах алосенсибилизации к антигенам эритроцитов. Показано, что на способность индивидов вырабатывать антитела к антигенам эритроцитов влияет множество факторов, среди которых трудно выявить главный. Необходимое условие для развития алосенсибилизации – генетически обусловленные различия фенотипов антигенов эритроцитов донора и реципиента, матери и плода, что может привести к иммунному ответу и выработке антител. При этом имеют значение биохимическая природа антигенов эритроцитов, количество перелитых доз эритроцитов, количество антигенных детерминант на эритроцитах донора и плода, количество беременностей в анамнезе. Кроме того, имеют значение индивидуальные характеристики: возраст, пол, наличие заболеваний, использование иммуносупрессивной терапии и наличие воспалительных процессов в организме. Следует учитывать, что антитела к одним антигенам эритроцитов имеют клиническое значение, а к другим – нет. Фактические данные о частоте встречаемости клинически значимых антител способствуют разработке системы профилактики посттрансфузионных осложнений гемолитического типа, а также совершенствованию лабораторной диагностики гемолитической болезни новорожденных при наличии у матери антиэритроцитарных антител.

Ключевые слова: эритроциты, антигены, клинически значимые антитела, аллоиммунизация, гемотрансфузия, донор, трансфузионнозависимый реципиент

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-60-65

Allosensibilisation to erythrocyte antigens (literature review)

N. V. Mineeva¹, I. A. Pashkova², I. I. Krobinec¹, E. A. Sysoeva¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency;
16 2nd Sovetskay St., St. Petersburg, 191024, Russia;

²Research Institute – prof. S.V. Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No 1; 167 1 Maya St., Krasnodar, 350029, Russia

In this article literature review of the causes of allosensibilisation to erythrocyte antigens are presented. It is shown that the ability to produce antierythrocyte antibodies is affected by many factors, principal of whom it is difficult to identify. For the allosensibilisation development requires genetically determined differences in erythrocyte antigens phenotypes of donor and recipient, mother and fetus, which can lead to immune response and antibodies production. The biochemical nature of erythrocyte antigens, antigen dose (the amount of transfused doses, the number of antigens determinants on donor and fetus erythrocytes, the number of pregnancies) are important. Individual patient characteristics: age, gender, diseases, the use of immunosuppressive therapy and the presence of inflammatory processes, are also relevant. Note that antibody to one erythrocyte antigens have clinical value, and to the other – have no. The actual data about frequency of clinically significant antibodies contribute to the development of post-transfusion hemolytic complications prophylaxis as well as the improvement of laboratory diagnosis of hemolytic disease of the newborn in the presence of maternal antierythrocyte antibodies.

Key words: erythrocytes, antigens, clinical relevant antibodies, alloimmunisation, transfusions, donor, transfusion-dependent recipient

Исследованию алосенсибилизации к антигенам эритроцитов посвящены многочисленные публикации зарубежных и отечественных авторов, так как наличие аллоантител к антигенам эритроцитов у реципиентов может вызвать посттрансфузионные осложнения гемолитического типа, а при беременности – стать причиной гемолитической болезни новорожденных (ГБН).

По данным литературы, частота встречаемости антител к антигенам эритроцитов варьирует от 1 до 60 %.

В последнее десятилетие в связи с совершенствованием профилактики иммунологических конфликтов донор–реципиент, мать–плод, а также методов лечения многих заболеваний, заменяющих применение гемотрансфузий, уровень алосенсибилизации значительно снизился. Однако проблема алосенсибилизации у реципиентов при проведении гемотрансфузий остается актуальной. Так, например, в Великобритании в 2013 г. было зарегистрировано 49 посттрансфузион-

ных осложнений гемолитического типа, обусловленных несовместимостью антител реципиента с антигенами эритроцитов доноров [1].

Степень риска выработки антител к антигенам эритроцитов связана со многими факторами, среди которых трудно выявить самый главный [2–4]. Вероятность выработки аллоантител у пациента может зависеть от генетической предрасположенности индивида к развитию сенсибилизации, особенностей фенотипа антигенов эритроцитов, количества трансфузий и беременностей в анамнезе, категории обследуемого пациента, диагноза и вида медикаментозного лечения, наличия инфекций в анамнезе, а также половой принадлежности и возраста.

Главный комплекс гистосовместимости HLA и аллосенсибилизация

Было отмечено, что не все реципиенты вырабатывают антитела в ответ на введение отсутствующего антигена. Поэтому по способности субъектов вырабатывать или не вырабатывать антитела их условно подразделяют на респондеров и нереспондеров. Отмечено, что у реципиентов, у которых выработались моноспецифические антитела к какому-либо антигену эритроцитов, при последующих трансфузиях могут вырабатываться антитела другой специфичности, что косвенно подтверждает теорию о респондерах и нереспондерах [5]. Предполагают, что процесс выработки антител находится под генетическим контролем. Антигены HLA класса II участвуют в презентации CD4⁺-клеток рецептору Т-клеток, что приводит к активации В-лимфоцитов и продукции антител. Описана некоторая корреляция аллоиммунизации к антигенам D, K, Fy^a с наличием у реципиентов генов *HLA-DRB1*15*, *HLA-DRB1*13* и *HLA-DRB1*04* соответственно [6, 7].

Однако не выявлено прямых доказательств взаимосвязи между наличием у пациентов определенного гаплоидного генотипа *HLA* и развитием у них аллоиммунизации к антигенам эритроцитов [8].

Специфичность антигенов эритроцитов и их иммуногенность

На развитие аллосенсибилизации влияют индивидуальные особенности пациента: частота встречаемости антигенов в популяции, их химическая природа и иммуногенность. Хорошо известно, что антигены эритроцитов, имеющие белковую природу, обладают большей иммуногенностью по сравнению с антигенами гликолипидной природы [8].

Исследования большинства авторов показывают, что наиболее иммуногенными являются антигены D, K, E, Fy^a и Jk^a [9–13]. Большинство аллоантител связано с иммунизацией антигенами эритроцитов системы резус. Антиген D – высокоиммуногенный: даже небольшое количество перелитых D-положительных эритроцитов может вызвать выработку антител и аллоиммунизацию D-отрицательных реципиентов. Уже

в 1971 г. на донорах-волонтерах было показано, что для иммунизации антигеном D достаточно было трансфузии 0,5 мл D-положительных эритроцитов; это приводило к выработке антител у 80 % лиц [8]. Другие аллоантигены менее иммуногенные: антитела анти-K вырабатываются только в 10 % несовместимых трансфузий, анти-E – в 7 %, анти-C – в 3 %, а антитела к антигенам Fy^a и Jk^a – менее чем в 3 % трансфузий [13]. Jk^b в 250 раз менее иммуногенный, чем антиген K, и в 90 раз менее иммуногенный, чем Jk^a [14].

Причина этих различий не установлена. Возможное объяснение, на наш взгляд, – значительная вариабельность количества антигенных детерминант антигенов на эритроцитах (от нескольких до 1 млн на эритроцит). Так, например, для индивидов, имеющих генотип *CDe/CDe*, количество D-антигенных детерминант на эритроците составляет 14 500–19 500, а для *CDe/cDe* – 23 000–31 000. Для антигенов других систем плотность детерминант ниже и составляет 6000–12 000 на 1 эритроцит. Например, эритроцит с фенотипом K⁺k⁻ несет 6000 детерминант антигена K, а эритроцит с фенотипом K⁺k⁺ – около 3500.

Для выработки антител также важна частота встречаемости антигена в популяции. Так, если она около 70–85 %, то число лиц, не имеющих данные антигены, составит 15–30 %, что обеспечит высокую вероятность несовместимости донор–реципиент при трансфузии и может привести к выработке антител [2]. Если частота встречаемости антигена мала или очень высока, вероятность иммунологического конфликта донор–реципиент, мать–плод будет низкой. Например, антиген k системы Келл имеет высокую частоту встречаемости (99,8 %), но, несмотря на то что он высокоиммуногенный, выработка антител анти-k маловероятна из-за низкой вероятности отсутствия данного антигена у реципиента. В литературе описаны единичные случаи выявления антител анти-k. В нашей практике встретился только 1 случай наличия антител анти-k у женщины, имевшей фенотип KK, в анамнезе у которой было 4 беременности, 2 из которых закончились рождением детей с ГБН, а 2 – внутриутробной гибелью плода.

При проведении в 1974–1976 гг. иммунизации добровольцев для получения сырья в целях изготовления типизирующих сывороток было установлено, что выработка антител анти-D наблюдалась у 23 из 25 добровольцев после введения 10 инъекций D-положительной крови общим объемом 22–35 мл. Для выработки антител анти-C и анти-E объем введенной крови был в 2–4 раза больше, однако антитела анти-C выработались только у 3 из 24 лиц, а анти-E – у 6 из 23 (наши неопубликованные результаты). По данным литературы, при намеренной иммунизации 3 волонтеров с помощью 21 инъекции эритроцитов, содержащих антиген C^w, антитела анти-C^w выработались только у 1 добровольца [2].

В литературе встречаются различные данные о специфической направленности антител, что связано

с существующими этническими особенностями частоты встречаемости антигенов эритроцитов. Например, в Уганде наиболее часто выявляли антитела анти-Е и анти-S, в Индии — анти-с, а анти-Е и анти-М в этой стране встречаются реже [15, 16].

Клиническое значение антиэритроцитарных антител

Изучение роли антигенов эритроцитов в развитии иммунного ответа после гемотрансфузий и беременностей, анализ уровня аллосенсибилизации и специфической направленности антител позволяют определить их клиническое значение в медицинской практике. В соответствии с этим аллоантитела разделяют на клинически значимые и незначимые. Общепризнанной считают градацию антител, приведенную в руководстве по проведению предтрансфузионных тестов Британского комитета по стандартам в гематологии [17]. Так, например, согласно этому документу антитела анти-А₁, анти-Кр^a, анти-Р, анти-Le^a, анти-Le^b, анти-Lu^a, анти-С^w не имеют клинического значения.

В многочисленных публикациях последних лет отсутствуют описания клинических случаев посттрансфузионных осложнений и ГБН, вызванных антителами анти-С^w. Наличие антигена С^w больше не является обязательным в панели стандартных тест-эритроцитов, предназначенных для скрининга антител у реципиентов и беременных женщин.

Кратность трансфузий и выработка антител

Кратность и интенсивность гемотрансфузий — также важные факторы, влияющие на развитие сенсибилизации [4]. При проведении интенсивных (5–20 трансфузий в течение 48 ч, например при острой кровопотере) трансфузий больному аллоантитела не вырабатываются, так как иммунная система реципиента не способна быстро распознать все антигены эритроцитов доноров. Напротив, если больной регулярно в течение длительного периода получает однократные трансфузии эритроцит-содержащих компонентов, вероятность иммунизации будет высокой [18].

Анализ динамики выработки антител у реципиентов 2 групп показал, что в 1-й группе после 10 интенсивных трансфузий эритроцитов антитела у больных не выработались, при этом во 2-й группе неинтенсивные трансфузии в таком же количестве привели к сенсибилизации 0,05 % реципиентов. При увеличении их количества с 17 до 27 уровень сенсибилизации к антигенам эритроцитов в обеих группах совпадал, и после 130 трансфузий число сенсибилизированных пациентов составило 19 % и более не увеличивалось. Авторы пришли к выводу, что процент реципиентов, сенсибилизированных после трансфузий, достаточно низкий, так как в среднем больные при лечении получают от 4 до 7 доз эритроцитов, и большинство реципиентов после трансфузии аллоантител не вырабатывают.

Заболевания и сенсибилизация

Аллоиммунизация к антигенам эритроцитов — актуальная проблема при лечении трансфузионнозависимых пациентов, так как снижается вероятность подбора совместимого донора и повышается риск развития посттрансфузионных осложнений. Наибольший процент сенсибилизации отмечается у трансфузионнозависимых гематологических больных с миелодиспластическим синдромом, аутоиммунной гемолитической анемией, серповидноклеточной анемией, талассемией и другими заболеваниями в анамнезе. Так, для изучения частоты сенсибилизации у пациентов с серповидноклеточной анемией ($n = 233$) было выделено 2 группы: 1-ю составили пациенты, получавшие нефилтрованные АВО- и D-совместимые эритроцитные компоненты, а 2-ю — получавшие АВО-, резус- (включая С, с, Е, е) и К-совместимые фильтрованные эритроциты. После трансфузий в 1-й группе антитела обнаружили у 65 % пациентов (преимущественно у женщин), а во 2-й — у 23,6 %. По другим данным, процент сенсибилизированных реципиентов среди больных серповидноклеточной анемией составил 14 %, при этом проведение лейкодеплеции гемотрансфузионных сред не снизило сенсибилизацию к антигенам эритроцитов, но снизило процент HLA-сенсибилизированных пациентов [19, 20]. В работе С. Sanz и соавт. было показано, что из 272 больных хроническим миелолейкозом, получавших аллогенные трансфузии гемокомпонентов, 42 (15 %) пациента выработали антитела преимущественно к антигенам систем Келл и резус [21]. Исследования других авторов свидетельствуют о том, что риск сенсибилизации иммуносупрессированных онкологических и онкогематологических реципиентов ниже и составил 5 % среди D-отрицательных реципиентов, получавших трансфузии тромбоцитов от D-положительных доноров [22].

К группе риска аллоиммунизации относят больных сахарным диабетом, злокачественными заболеваниями солидных органов, пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга. После проведения трансплантации печени уровень аллоиммунизации к антигенам эритроцитов составляет 5–7 % [23]. У реципиентов почки и больных СПИД аллоиммунизация развивается редко, что может быть обусловлено в 1-м случае применением иммуноглобулинов и кортикостероидов при лечении, а во 2-м — наличием иммуносупрессивного статуса с дефицитом CD4⁺ Т-клеток [24, 25].

М.Н. Yazer и соавт. представили доказательства роли воспаления в развитии аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов. Исследования на мышах показали, что при наличии воспаления животные-нереспондеры становятся респондерами и вырабатывают антитела, в то время как трансфузии животным, не имеющим воспаления, не вызывают выработку антител. Также выявили ассоциацию острого воспаления с высоким уровнем сенсибилизации у реципиентов. Так, 8 % реципиентов с цитокин-обусловленной феб-

рильной реакцией выработали антитела, а в группе реципиентов, не имевших симптомов воспаления, антитела обнаружили у 3 % [26].

Зарубежные исследователи выявили зависимость числа сенсibilизированных лиц от уровня экономического развития страны, определяющего продолжительность жизни, доход на душу населения, а также уровень развития медицины. Так, в США аллоиммунизация к антигенам эритроцитов составляет 2–4 %, а в Саудовской Аравии – 22 % [27, 28].

Использование в трансфузиологической практике подбора пар донор–реципиент с учетом фенотипа антигенов эритроцитов привело к снижению числа сенсibilизированных больных. Данные, полученные в России, совпадают с результатами исследований в других странах [29, 30]. Частота выявляемости антител к антигенам эритроцитов у таких больных составляет 3,8 %, при этом в 0,9 % случаев антитела принадлежат к иммуноглобулинам класса G (IgG), а в 2,9 % случаев они представлены иммуноглобулинами класса M (IgM) и не имеют клинического значения. Анализ специфической направленности антител класса IgG показал, что наиболее часто у больных в сыворотке присутствуют антитела к антигенам эритроцитов системы резус. В единичных случаях выявляются антитела анти-Fy^a, анти-Le^a, анти-S, анти-s и анти-Jk^a.

Аллоиммунизация и возрастная и половая принадлежность индивидов

Известно, что женщины аллоиммунизированы чаще мужчин, так как при беременности повышается вероятность выработки антител. Так, в Швеции при исследовании сывороток 316 аллоиммунизированных беременных женщин, не получавших профилактики иммуноглобулином, анти-Rh₀D, анти-D антитела были выявлены у 120 (38 %) из них; 128 женщин выработали антитела к другим антигенам эритроцитов системы резус и 9 (3 %) женщин выработали анти-K. Антитела другой специфичности выработали 59 (19 %) обследованных [31]. В России у беременных женщин также чаще выявляются анти-D антитела, что, по нашему мнению, связано с отсутствием полноценной профилактики сенсibilизации иммуноглобулином анти-D [32].

Работы последних лет показали, что если не учитывать вероятность иммунизации женщин при беременности, а сравнивать выработку антител у мужчин и женщин только после трансфузий, то риск выработки антител примерно одинаковый и составляет 4,2 % у женщин и 3,4 % у мужчин. Однако риск аллоиммунизации после трансфузии у женщин старше 45 лет на 80 % выше по сравнению с мужчинами [33].

Срок циркуляции антител в организме (продолжительность выработки антител)

Со временем антитела у пациентов перестают выработываться. Через год после иммунизации в скрининге находили 75 % аллоантител, а через 15 лет – только 25–30 %.

Наиболее долго в организме циркулируют антитела анти-D и анти-e. Анти-K, анти-C и анти-Fy^a циркулируют в кровотоке в среднем 6 мес, но у некоторых людей это может продолжаться без снижения титра в течение 30 лет [5]. Поэтому для профилактики отсроченных посттрансфузионных осложнений гемолитического типа необходимо документировать наличие антител у реципиентов и обеспечивать доступность этой информации при лечении в различных учреждениях. Авторы из Нидерландов предложили проведение скрининга антител у больных после трансфузии, что позволило бы определить факт выработки антител и снизить риск их невыявления при последующих госпитализациях [3]. Однако это предложение не нашло применения на практике, так как для большинства реципиентов вероятность трансфузий в будущем мала и не поддается прогнозированию. При этом исследование всех потенциальных реципиентов после проведенной трансфузии экономически нецелесообразно и не всегда возможно организационно.

Алосенсibilизация у доноров

Антитела к антигенам эритроцитов могут выявляться и у доноров. Частота встречаемости антител у них значительно ниже, чем у больных, и составляет, по данным зарубежных авторов, 0,1–0,22 %, а по данным отечественных авторов, колеблется от 0,1 до 3,4 %. Высокий процент алосенсibilизации у доноров, вероятно, является следствием применения для исследования реактивов, выявляющих неспецифические антитела класса IgM, не имеющие клинического значения [34–36].

Анализ результатов трансфузий 9000 доз эритроцитсодержащих гемокомпонентов реципиентам, имеющим холодовые антитела к донорским антигенам эритроцитов, не выявил ни одного случая гемолиза и осложнения. На основании полученных данных с 80-х годов прошлого столетия за рубежом при трансфузиях учитывают только антитела, активные при температуре 37 °С в антиглобулиновом тесте. Допускаются трансфузии эритроцитов, заготовленных от алосенсibilизированных доноров, реципиентам, не имеющим антитела, к которому направлены антитела донора.

Ретроспективное исследование результатов выявления антител у доноров с положительным скринингом показало, что в 63 % случаев антитела у них, так же как и у реципиентов, перестают выявляться со временем. Поэтому в соответствии с международными рекомендациями таких доноров после двух кроводач с отрицательным скринингом антител переводят в категорию несенсibilизированных [37].

Несмотря на утверждение, что главные причины выработки иммунных антител – беременность и гемотрансфузии, известны факты выработки антител без стимуляции иммунного ответа эритроцитами. Образование таких антител связывают с экзогенной иммун-

ной стимуляцией группоспецифическими субстанциями растительного, животного или бактериального и вирусного происхождения. В нашем исследовании антитела без стимуляции иммунного ответа эритроцитами выявлены у 48 человек (7 реципиентов и 41 донор). Антитела имели специфичность к антигенам эритроцитов систем MNS, Lewis, Kell и принадлежали к классу IgM.

Во многих исследованиях верхнюю строчку в рейтинге выявляемых антител занимают анти-Е. Однако они часто бывают представлены классом IgM, являются анти-Е-подобными антителами и не имеют клинического значения. Отсутствие легкодоступных методов оценки клинического значения антител в повседневной практике, а также возможность подбора совместимого донора приводят к тому, что проблема с IgM-антителами реципиента устраняется при использовании эритроцитов донора, не содержащих антиген, к которому имеются антитела у реципиента.

В связи с тем, что вероятность выработки антител зависит от многих причин, истинный уровень сенсibilизации к антигенам эритроцитов оценить трудно. Важно отметить, что в большинстве работ авторы приводят данные о результатах исследования всех больных, поступающих в лечебное учреждение, а не только потенциальных реципиентов. При этом больные представляют собой разнородную группу, в состав которой входят пациенты, как имеющие, так и не имеющие в анамнезе трансфузии и беременности. Кроме того, больным с некоторыми заболеваниями (талассемия, серповидноклеточная анемия) обычно проводят множественные однократные трансфузии, поэтому риск иммунизации у них выше. Наряду с этим количество выявленных антител зависит от чувствительности применяемых методов исследо-

вания: очевидно, что за последние 20 лет, после внедрения новых технологий проведения иммуногематологических исследований, выявлять антитела стали чаще. Многие авторы вычисляют уровень сенсibilизации антител без учета их клинического значения. Если исключить из анализа клинически незначимые антитела, то данные по уровню аллоиммунизации к антигенам эритроцитов будут примерно одинаковые у всех авторов [2, 37].

Проведенный нами анализ данных литературы свидетельствует о том, что частота аллосенсibilизации к антигенам эритроцитов у больных общего профиля составляет 0,8–1,0 %, у онкологических и гематологических пациентов – 1,0–3,0 %, у беременных находится в пределах 1,0–4,0 %, а уровень аллоиммунизации у больных талассемией и серповидноклеточной анемией – 14,0–30,0 %.

Заключение

Можно сделать вывод, что даже после многократных трансфузий на протяжении всей жизни не все реципиенты вырабатывают антитела. Однако полностью исключить риск аллоиммунизации невозможно. Сенсibilизированные больные представляют собой группу риска развития посттрансфузионных осложнений. В целях снижения и профилактики аллоиммунизации целесообразно оптимизировать алгоритмы подбора гемокомпонентов для трансфузий. Для разных категорий реципиентов это необходимо проводить с учетом их индивидуальных особенностей. Так, некоторым группам больных требуется подбор гемокомпонентов с учетом расширенного фенотипа антигенов эритроцитов, а другим достаточно проведения только скрининга антител и учета их специфичности при индивидуальном подборе эритроцитов донора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bolton-Maggs P.H. Bullet points from SHOT: key messages and recommendations from the Annual SHOT Report 2013. *Transfus Med* 2013;23(4):215–6.
- Issitt P.D., Anstree D.J. *Applied blood group serology*. Montgomery: Scientific Publications, 1998. Pp. 873–920.
- Bauer M.P., Wiersum-Osselton Schipperus M., Vandenbrouke J.P., Briet E. Clinical predictors of alloimmunization after red blood cell transfusion. *Transfusion* 2007;47:2066–71.
- Schonewille H., van de Watering Leo M.G., Loomans Dominique S.E. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion* 2006;46(2):250–6.
- Schonewille H., Haak H., Zijl A. RBC antibody persistence. *Transfusion* 2000;40:1127–31.
- Schonewille H., Doxiadis I.I., Levering W.H. et al. HLA-DRB1 associations in individuals with single and multiple clinically relevant red blood cell antibodies. *Transfusion* 2014;54:1971–80.
- Verduin E.P., Schonewille H., Claas F. et al. HLA-DRB1*15 is a marker for multiple antibody responders. *Vox Sang* 2013;105(1):235.
- Klein H., Anstee D., Mollison P. *Blood transfusion in clinical medicine*. London: Blackwell Publishing, 2005. 891 p.
- Frohn C., Dumbgen L., Brand J.M. et al. Probability of anti-D development in D–patients receiving D+ RBCs. *Transfusion* 2003;43:893–8.
- Kormoczi G., Mayr W. Responder individuality in red blood Cell alloimmunization. *Transfus Med Hemother* 2014;41:446–51.
- Reid M.E., Lomas-Francis C., Olsson M.L. *The Blood group antigen facts book*. London: Elsevier, 2012. 561 p.
- Poole J., Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. *Transfus Med Rev* 2007;21:58–71.
- Tormey C., Stack G. Immunogenicity of blood group antigens: a mathematical model corrected for antibody evanescence with exclusion of naturally occurring and pregnancy related antibodies. *Blood* 2009;114:4279–82.

14. Mintz P.D. Transfusion therapy. Clinical principles and practice. Bethesda: AABB Press, 2011. 931 p.
15. Natukunda B., Schonewille H., Watering L., Brand A. Prevalence and specificities of red blood cell alloantibodies in transfused Ugandans with different diseases. *Vox Sang* 2010;98:167–71.
16. Thakral B., Saluja K., Sharma R.R., Marwaha N. Red cell alloimmunization in a transfused patient population: a study from a tertiary care hospital in north India. *Hematology* 2008;13:313–8.
17. Milkins C., Berryman J., Cantwell C. et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. BCSH guidelines. *Transfus Med* 2013;23:3–35.
18. Zalpuri S., Middelburg R.A., Schonewille H. et al. Intensive red blood cell transfusions and risk of alloimmunization. *Transfusion* 2014;54(8):1981–7.
19. Ameen R., Shemmari S., Al-Bashir A. Red blood cell alloimmunization among sickle cell Kuwaiti Arab patients who received red blood cell transfusion. *Transfusion* 2009;49(8):1649–54.
20. Miller S., Kim H., Weiner D. et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: prevalence in 2010. *Transfusion* 2013;53(4):704–9.
21. Sanz C., Nomdedeu M., Blkaid M. et al. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. *Transfusion* 2013;53(4):710–5.
22. Yazer M., Triulzi D. Detection of anti-D in D-recipients transfused with D+ red blood cells. *Transfusion* 2007;47(12):2197–201.
23. Shariatmadar S. Alloimmunization to red cell antigens in liver and multivisceral transplant patients. *Transplantation* 2007; 84:527–31.
24. Boctor F.N., Ali N.M., Mohandas K., Uehlinger J. Absence of D alloimmunization in AIDS patients receiving D-mismatched RBCs. *Transfusion* 2003;43(2):173–6.
25. Zalpuri S., Evers D., Zwaginga J.J. et al. Immunosuppressants and alloimmunization against red blood cell transfusions. *Transfusion* 2014;54(8):1981–7.
26. Yazer M.H., Triulzi D.J., Shaz B. et al. Does a febrile reaction to platelets predispose recipients to red blood cell alloimmunization? *Transfusion* 2009;49(6):1070–5.
27. Marcucci C., Madjdpour C., Spahn D.R. Allogeneic blood transfusions: benefit, risks and clinical indications in countries with a low or high human development index. *Br Med Bull* 2004;70:15–28.
28. Gader A.G. Transfusion medicine in a developing country – alloantibodies to red blood cells in multitransfused patients in Saudi Arabia. *Transfus Apher Sci* 2008;39:199–204.
29. Минеева Н.В., Гавровская С.В., Кробинец И.И. и др. Частота выявления антиэритроцитарных, антилейкоцитарных, антитромбоцитарных аллоантител у больных гематологическими заболеваниями. *Онкогематология* 2013;(4):13–7. [Mineeva N.V., Gavrovskaya S.V., Krobinec I.I. et al. The detection frequency of antierythrocyte, antileukocyte and antiplatelet alloantibodies in patients with hematological diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2013;(4):13–7. (In Russ.)].
30. Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Удальцова В.Ф. и др. Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов у доноров компонентов крови и пациентов с заболеваниями системы крови. *Вестник службы крови России* 2012;(3):18–21. [Butina E.V., Zaytseva G.A., Udaltsova V. F. et al. Allosensibilisation to erythrocyte antigens in the blood donors and patients with hematological diseases. *Vestnik sluzhby krovi Rossii = Bulletin of Russian Blood Service* 2012;(3):18–21. (In Russ.)].
31. Gottvall T., Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992–2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:843–8.
32. Минеева Н.В., Пашкова И.А. Специфичность аллоантител беременных женщин и особенности течения гемолитической болезни новорожденных. *Гематология и трансфузиология* 2002;47(6):35–6. [Mineeva N.V., Pashkova I.A. The alloantibodies specificity of pregnant women and features of newborn hemolytic disease. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2002;47(6):35–6. (In Russ.)].
33. Verduin E., Brand A., Middelburg R., Shonewille H. Female sex of older patients is an independent risk factor for red blood cell alloimmunization after transfusion. *Transfusion* 2015;55(6):1478–85.
34. Plett M., Sapp C., Hartwell B. Persistence of unexpected alloantibody in donors. *Transfusion* 2010;50(2):158–9.
35. Plett M., Sapp C., Nobles J. Passive antibody in patients transfused with red blood cells that contain alloantibody. *Transfusion* 2010;50(2):157A.
36. Минеева Н.В. Особенности исследования антител к антигенам эритроцитов у доноров. *Трансфузиология* 2012;13(3):14–20. [Mineeva N.V. Features of erythrocyte antibodies detection in donors. *Transfuziologiya = Transfusiology* 2012;13(3):14–20. (In Russ.)].
37. Пашкова И.А., Рыжанова Л.Г., Федоренко Т.В. и др. Анализ специфичности аллоиммунных антител, выявленных у реципиентов. *Гематология и трансфузиология* 2009;(5):31–4. [Pashkova I.A., Ryzhanova L.G., Fedorenko T.V. et al. Analysis of alloimmune antibodies specificity identified in recipients. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2009;(5):31–4. (In Russ.)].

ПРЕСС - РЕЛИЗ

Москва, 22–23 октября 2015 г.

Материалы XII российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы»

С 22 по 23 октября 2015 г. в Москве состоялась XII ежегодная конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» под председательством чл.-корр. РАН, проф. И.В. Поддубной, проф. Emanuele Zucca (Швейцария) и Carin Smand (Нидерланды). Организаторами конференции были Российское общество онкогематологов, Российская медицинская академия последипломного образования и Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина. Конференция проводилась совместно с Европейской гематологической ассоциацией (European Hematology Association, ЕНА), организационным комитетом Международной конференции по злокачественным лимфомам (International Conference on Malignant Lymphoma, ICML) и Международным обществом гериатрической онкологии (Société Internationale d'Oncologie Gériatrique, SIOG).

В рамках мероприятия были освещены вопросы патогенеза, диагностики и современного лечения различных лимфопролиферативных заболеваний, таких как лимфома Ходжкина (ЛХ), неходжкинские лимфомы (НХЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ). Значительное внимание также было уделено помощи пожилым пациентам и больным с тяжелой сопутствующей патологией, у которых не может быть проведена стандартная противоопухолевая терапия. В общей сложности в рамках конференции было озвучено более 30 научных докладов по наиболее актуальным и сложным вопросам современной онкогематологии от ведущих специалистов в данной области из России, Швейцарии, Нидерландов, Германии, Испании, Италии, Чехии и Казахстана. В конференции приняли участие более 500 онкологов, гематологов и патоморфологов из более чем 40 городов России, ближнего и дальнего зарубежья.

В рамках выступления **Т.Н. Обуховой** были освещены современные аспекты цитогенетической диагностики ММ. Исследования последних лет показали, что хромосомные нарушения являются сегодня важнейшими факторами прогноза течения и эффективности лечения этого заболевания. В ходе доклада были изложены собственные результаты молекулярно-цитогенетического исследования CD138⁺-клеток костного мозга у 112 больных в дебюте ММ. По результатам исследования, частота хромосомных нарушений была сопоставима с литературными данными. При анализе прогностического значения выявленных хромосомных нарушений было обнаружено значимое негативное влияние del p53/17p13 на отдаленные результаты. В ходе доклада была отмечена возможность преодоления неблагоприятного прогностического значения del (13)(q14) и t(4;14) при применении препаратов нового поколения. В ряде исследований показано улучшение

выживаемости пациентов с del (17)(p13)/p53 при использовании бортезомибсодержащей терапии. Это приводит к развитию риск-адаптированных алгоритмов лечения ММ. Данные о прогностическом значении других хромосомных нарушений при ММ не так однозначны, что отчасти связано с использованием различных режимов терапии и требует дальнейшего исследования. По мнению докладчика, перспективным направлением для более полной характеристики генетической структуры опухоли является применение технологии полногеномного секвенирования. В недавних зарубежных исследованиях с использованием этой технологии показана возможность выявления многочисленных мутаций в опухолевых клетках, что на практике может быть использовано для проведения персонализированного лечения больных ММ.

Современные подходы к лечению ММ изложил в своем сообщении **С.С. Бессмельцев**. В докладе профессора были представлены литературные и собственные данные лечения больных ММ новыми лекарственными препаратами с учетом различных факторов неблагоприятного прогноза и классификации mSMART. В ходе исследования было показано, что применение режимов, содержащих бортезомиб и леналидомид, в большинстве случаев позволяет преодолеть негативное влияние возраста больных, почечной недостаточности, уровня β2-микроглобулина, а также хромосомных нарушений [t(4;14), t(14;16), del (13)] как на непосредственные, так и на отдаленные результаты лечения. Вместе с тем наличие del 17p ассоциировано с более ригидным ответом опухоли на проводимое лечение, что требует дальнейшего изучения эффективных терапевтических подходов в этой области. В процессе исследования наиболее значимые результаты были получены при применении в индукционной терапии новых лекарственных препаратов с последующей ауто-

логичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Последние достижения в области терапии ММ позволяют увеличивать ее эффективность: активно изучаемые сейчас новые группы препаратов, в том числе новые антитела и малые молекулы, могут улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. В связи с этим появляется необходимость в более чувствительных методах оценки ответа на лечение. Стандартные серологические и морфологические исследования, применяемые сегодня в диагностике и оценке ответа на лечение при ММ, могут оказаться недостаточными. В рамках доклада **В. Paiva** были подробно обсуждены существующие данные по определению минимальной остаточной болезни (МОБ) при ММ с использованием иммунофенотипических (многоцветная проточная цитометрия (MFC)), молекулярных (секвенирование следующего поколения (NGS)), количественная полимеразная цепная реакция на основе аллель-специфических олигонуклеотидов (ASO-PCR)) и визуализационных (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ/компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) технологий. По мнению автора, использование технологии ASO-PCR для мониторинга МОБ обеспечивает высокую чувствительность, ко-специфичность и воспроизводимые результаты. Автор также обсудил целесообразность разработки клинических исследований, направленных на точную оценку роли мониторинга МОБ при ММ, в том числе для определения эффективности терапии, тактики лечения и прогностического влияния на отдаленные результаты.

Новые терапевтические подходы, изучаемые в настоящее время в проспективных клинических исследованиях, в особенности таргетная терапия и иммунотерапия, могут полностью изменить в скором будущем стандарты лечения ряда заболеваний, в том числе ЛХ. Современные возможности и перспективы новых подходов к лечению ЛХ обсудили д-р S. Viviani, A. Sureda, Н.Б. Михайлова, Е.А. Демина, О.В. Мухортова, Ю.Н. Виноградова.

Благодаря значительным успехам, достигнутым в области адекватного стадирования, точной оценки прогностических факторов и выбора терапевтических подходов, ЛХ стала одним из наиболее излечиваемых онкологических заболеваний. Вне зависимости от исходной распространенности опухоли продолжительная жизнь без признаков заболевания достигается у 80 % пациентов. На сегодняшний день целью лечения ранних стадий ЛХ является сохранение высоких показателей излечиваемости при снижении частоты и тяжести отдаленных нежелательных явлений, в том числе вторых опухолей и сердечно-сосудистых осложнений, которые сокращают продолжительность жизни и ухудшают качество жизни пациентов. Целью терапии распространенных стадий ЛХ является увеличение частоты излечиваемости и снижение частоты неудач

лечения, которые при современных терапевтических подходах наблюдаются у 20–25 % пациентов.

Введение в клиническую практику ПЭТ и стандартизированных методов оценки ее результатов, таких как шкала Deauville, дало возможность не только получить дополнительный индикатор прогноза, но и разработать удобные средства для более персонализированного подхода к выбору тактики терапии. В докладе **О.В. Мухортовой** были изложены современные подходы к применению ПЭТ у больных ЛХ. Сегодня проведение ПЭТ является «золотым стандартом» при определении стадии в дебюте заболевания, а также при оценке эффекта индукционной терапии. В исследовательских протоколах проводится изучение возможностей использования результатов промежуточной ПЭТ (после 2 циклов индукционной химиотерапии) для принятия решения о редукции или интенсификации проводимого лечения, а также предтрансплантационной ПЭТ для отбора пациентов для аутоТГСК. В ходе сообщения Ольга Валентиновна напомнила, что соблюдение рекомендуемых сроков обследования (не ранее чем через 3 нед после завершения химиотерапии и через 3 мес после завершения лучевой терапии) позволяет существенно повысить точность ПЭТ-диагностики. По мнению докладчика, перспективным направлением является сочетанная оценка результатов промежуточной ПЭТ и метаболического объема опухоли, что позволяет идентифицировать пациентов с плохим прогнозом, которые остаются нераспознанными при оценке только результатов ПЭТ.

Проведение высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками является стандартом лечения больных с химиочувствительным рецидивом, а также широко используется в рамках клинических исследований и при первично-рефрактерном течении ЛХ. Однако этот метод позволяет добиться продолжительной жизни без признаков прогрессирования лишь у половины пациентов. Рецидив или прогрессирование после трансплантации, как правило, случаются рано: в 71 % случаев рецидив происходит в течение года после аутоТГСК, в 90 % случаев – в течение первых 2 лет. В случае неэффективности аутоТГСК стандартные лечебные подходы до сих пор не разработаны. В ходе многочисленных исследований изучались различные варианты преодоления рефрактерности ЛХ. В частности, исследовались роль ПЭТ для определения тактики ведения пациентов после аутоТГСК, интенсификация режимов кондиционирования, лучевая терапия до и после трансплантации, проведение двойной ауто-аутоТГСК и ауто-аллоТГСК, применение новых препаратов.

Одним из наиболее новых и многообещающих подходов в лечении больных с рефрактерным течением или рецидивом ЛХ сегодня является применение нового препарата брентуксимаба ведотина (БВ) (Адцетрис, Takeda). В предыдущих исследованиях продемонстрирована высокая эффективность БВ при лече-

нии пациентов с рецидивами ЛХ, которым не может быть выполнена аутоТГСК, а также при развитии рецидивов после проведения высокодозной химиотерапии. Сегодня продолжают исследования эффективности БВ в комбинации с другими эффективными препаратами у больных с рецидивом ЛХ. По результатам исследования I фазы, сочетанное применение БВ и бендамустина у больных с рефрактерным течением или рецидивом ЛХ демонстрирует обнадеживающие показатели эффективности и приемлемый профиль токсичности.

В своем сообщении **A. Sureda** уделила особое внимание не так давно опубликованным результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого международного исследования AETHERA, в котором была изучена роль БВ у больных ЛХ с высоким риском неэффективности аутоТГСК. По данным исследования, применение БВ сразу после ТГСК привело к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ: показатели 2-летней ВБП в группах больных, получивших БВ и плацебо, достигли 65 и 45 % соответственно, а медиана ВБП составила 42,9 и 24,1 мес. Следует отметить, что чем более высоким был риск неудачи аутоТГСК, тем большее преимущество было у БВ по сравнению с плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями применения БВ были периферическая сенсорная нейропатия (56 %) и нейтропения (35 %). Полученные результаты могут в будущем изменить стандартную терапевтическую тактику в группе больных ЛХ с высоким риском неэффективности однократной аутоТГСК.

Для молодых больных с химиочувствительным рецидивом после аутоТГСК сегодня рассматривается проведение аллогенной ТГСК (аллоТГСК) после применения режима кондиционирования сниженной интенсивности. Метод аллоТГСК при ЛХ не относится к стандартным и применяется в основном в рамках исследовательских протоколов. Проблемы аллоТГСК у пациентов с резистентными формами ЛХ обсудила **Н.Б. Михайлова**. Большинство специалистов сегодня называют недостаточную эффективность проведения предтрансплантационной циторедуктивной терапии основным ограничением использования аллоТГСК. В ходе своего доклада Наталья Борисовна доложила результаты пилотного исследования, целью которого было улучшение результатов аллоТГСК у пациентов с рефрактерным течением ЛХ и большим объемом предшествующей химиотерапии при использовании БВ в качестве bridge-терапии перед аллоТГСК, а также на посттрансплантационном этапе в сочетании с инфузией донорских лимфоцитов. За период с 2013 по июль 2015 г. 60 пациентов были пролечены с использованием БВ на базе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Учитывая рефрактерный характер течения заболевания и, как следствие, большой объем цитостатической

терапии в анамнезе у абсолютного большинства больных, результаты исследования весьма впечатляют. При анализе непосредственного эффекта терапии у 43 % пациентов была зафиксирована полная ремиссия, у 24 % – частичная ремиссия, у 14 % – стабилизация и у 19 % было отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания. Впоследствии аллоТГСК была выполнена 30 % пациентов. В большинстве случаев в качестве режима кондиционирования редуцированной интенсивности была выбрана комбинация бендамустина и флударабина. При анализе отдаленных результатов показатель 2-летней общей выживаемости (ОВ) составил 81 %. Прогрессия или рецидив заболевания были зафиксированы у 15 из 21 больного после аллоТГСК с медианой времени до прогрессирования 97 дней (37–298 дней). При сравнении результатов терапии при неэффективности аллоТГСК показатели 1-годичной ОВ у больных, получающих БВ и обычную химиотерапию, составили 100 и 50 % соответственно ($p = 0,028$). Таким образом, оптимальный выбор пред- и посттрансплантационной терапии, в том числе с использованием таргетной терапии, оказывает значительное влияние на исходы аллоТГСК у больных с неблагоприятным течением ЛХ.

В рамках обсуждения перспектив новых подходов к лечению ЛХ **S. Vivani** выделила исследования эффективности БВ в составе схем индукционной полихимиотерапии, а также ингибиторов PD-1 и PI3K δ . Так, результаты изучения в клинике сочетанного применения БВ и схемы индукционной химиотерапии AVD у больных с ранними стадиями ЛХ благоприятного и неблагоприятного прогноза свидетельствуют о высокой непосредственной эффективности и приемлемом профиле токсичности. Также привлекают к себе внимание данные по эффективности и токсичности модифицированного режима VEACOPP-эскалированный, в составе которого блеомицин заменен на БВ, у пациентов с распространенными стадиями ЛХ. Кроме того, высокую эффективность и удовлетворительную переносимость у пожилых пациентов (старше 60 лет) показывает последовательное применение БВ и схемы AVD.

Интересные результаты были получены в недавних исследованиях новой группы препаратов – ингибиторов иммунных сигнальных путей PD-1, которые могут восстанавливать противоопухолевую активность собственной иммунной системы пациента. По данным J. Timmerman и соавт., при применении ингибитора PD-1 ниволумаба у больных с рефрактерным течением/рецидивом ЛХ частота общего ответа достигает 87 % (полная регрессия – 17 % и частичная регрессия – 70 %), медиана продолжительности ответа не достигнута. Авторы приходят к заключению о приемлемой токсичности и хорошей переносимости ниволумаба, что служит основанием для дальнейшего изучения этого препарата у больных классической ЛХ.

Наиболее значимым исследованиям в области онкогематологии, представленным на 13th ICML (Лугано,

июнь 2015 г.), посвятил свой доклад **Е. Zucca**. Главным образом были освещены новые клинические данные, которые позволяют улучшить результаты лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Профессором были представлены и обсуждены последние данные по ПЭТ-адаптированной терапии ЛХ. При ранних стадиях заболевания этот подход изучался в рамках клинического исследования H10, проведенного совместно рабочими группами EORTC, LYSA и FIL. Было показано, что лучшие результаты лечения достигаются в случае перехода с режима ABVD на режим BEACOPP при положительных результатах промежуточной ПЭТ. При распространенных стадиях ЛХ британское исследование RATHL показало, что в случае негативных промежуточных результатов ПЭТ блеомицин может быть исключен из режима терапии без снижения ее эффективности.

В своем докладе Е. Zucca особо выделил результаты исследования IELSG-32, в ходе которого было показано, что результаты 1-й линии терапии первичной крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы могут быть улучшены при добавлении ритуксимаба и тиотепа к стандартному режиму с применением высоких доз метотрексата и цитарабина.

При обзоре современных тенденций в терапии НХЛ профессор отметил все более широкую интеграцию генетических исследований в существующие модели по оценке клинического риска, что может улучшить определение прогноза пациентов и выявление подгрупп с наиболее высоким риском неудач лечения. Так, результатом крупного исследования IELSG-19 стала разработка прогностического индекса для MALT-лимфом. В ходе этого исследования была разработана простая и эффективная модель по выявлению пациентов с высоким риском рецидива или смерти, включающая возраст старше 70 лет, повышение уровня лактатдегидрогеназы и стадию заболевания > II. При наличии 0, 1 или > 1 указанных факторов неблагоприятного прогноза 5-летние показатели ВБП в соответствующих группах составляют 78, 63 и 29 % ($p < 0,001$), а ОВ – 99, 92 и 74 % соответственно ($p < 0,001$).

Профессор **М. Trnecu** разделяет точку зрения коллег. По его мнению, более глубокое понимание биологии опухоли и внедрение биологических показателей в прогностические системы крайне важно для дальнейшего улучшения результатов лечения. Профессор прокомментировал и обсудил современные стандарты и перспективы в лечении индолентных НХЛ, в том числе прикладное значение нового прогностического индекса при фолликулярной лимфоме (M7-FLIP1).

Современное лечение мантийноклеточной лимфомы (МКЛ) в реальной клинической практике обсудила проф. **Г.С. Тумян**. Несмотря на то, что заболевание по-прежнему остается неизлечимым, в последнее время достигнуты значительные успехи в понимании па-

тогенеза и разработке терапевтических подходов при этой нозологии. В ходе сообщения были доложены результаты лечения 49 больных МКЛ, которое проводилось на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина. С терапевтической целью были использованы как более агрессивные (R-Hyper-CVAD/R-MA, R-CHOP/R-HDAga-C), так и менее интенсивные схемы (R-CHOP, R-B, R-BV). При медиане наблюдения 48 мес показатель ОВ составил 76 %, а ВБП – 43 %. Гаяне Сергеевна также отметила высокую эффективность активно изучаемых сегодня в рамках клинических исследований новых препаратов (бортезомиба, леналидомида и ибрутиниба), что дает надежду на улучшение результатов лечения больных МКЛ.

Также в ходе конференции проф. **И.В. Поддубной** и **М. Hamaker** была затронута тема общих проблем коморбидности и поднят вопрос принятия решений о тактике лечения пожилых и ослабленных пациентов с лимфомами. Международные клинические рекомендации по лечению пожилых пациентов с ХЛЛ были представлены и рассмотрены **К.Д. Каплановым**.

Тактика ведения ХЛЛ претерпевает в настоящее время значительные изменения. Это связано с разработкой адаптированной к возрасту терапии ХЛЛ, всесторонней молекулярной характеристикой рефрактерности этой опухоли к алкилирующим препаратам и аналогам пуринов, появлением новых таргетных препаратов и моноклональных антител. Современные возможности и перспективы терапии ХЛЛ обсудили в своих сообщениях ведущие специалисты: проф. **С. Wendtner**, **Е.А. Никитин**, **Е.А. Стадник** и **К.Д. Капланов**. На сегодняшний день пациентов с ХЛЛ можно разделить на группы на основании возраста и функционального статуса, а также на основании генетических особенностей опухоли (наличие или отсутствие del 17p или del 11q). Заболевание чаще всего встречается у пожилых больных, для которых характерно наличие значительного числа сопутствующих заболеваний и снижение функционального статуса. Причем, по данным доклада **Е.А. Никитина**, медиана возраста больных ХЛЛ в России на 10 лет меньше, чем в Европе, а у 84 % пациентов наблюдается как минимум 1 сопутствующее заболевание. Несмотря на очевидное негативное влияние коморбидности на структуру смертности, более половины больных погибают от ХЛЛ вне зависимости от статуса сопутствующих заболеваний. Результаты лечения больных пожилого и старческого возраста во всем мире остаются неудовлетворительными, что в основном вызвано дефицитом вариантов терапии, которые можно использовать в этой группе пациентов. Другой нерешенной проблемой остается терапия ХЛЛ у больных группы высокого риска – с del 17p/мутацией *TP53* и ранним рецидивом заболевания. До недавнего времени не было препаратов и комбинаций, которые могли бы увеличить продолжительность их жизни. Появление режима FCR впервые позволило

повысить продолжительность жизни пациентов с ХЛЛ в целом и повлиять на естественное течение заболевания. Однако существенная токсичность режима значительно ограничивает его использование у пожилых больных. Появление высокоэффективной и малотоксичной комбинации бендамустина и ритуксимаба значительно расширило возможности терапии пациентов с ХЛЛ. Однако кардинально изменило историю терапии ХЛЛ появление ингибиторов внутриклеточного проведения сигнала и новых моноклональных антител, таких как ибрутиниб, офатумумаб, обинутузумаб. Эффективность ибрутиниба была показана как в монотерапии, так и в комбинациях с ритуксимабом и бендамустином. Продемонстрирована высокая эффективность препарата у пациентов с ХЛЛ из группы высокого риска. В свою очередь, значительно более высокая, чем у ритуксимаба, эффективность нового моноклонального анти-CD20-антитела обинутузумаба была показана в исследовании CLL11. Различия продемонстрированы как при оценке частоты ответа, так и показателей ВВП. Комбинация обинутузумаба с хлорамбуцилом является новой эффективной и безопасной опцией для пожилых пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний.

По мнению **Е.А. Стадник**, интересными направлениями в развитии терапии ХЛЛ являются исследование эффективности ингибиторов Vcl-2 в различных комбинациях, а также изучение роли иммуномодуляторов в поддерживающей терапии ХЛЛ. Большинство специалистов сходятся во мнении, что изучение эффективности и использование в клинике комбинаций из новых препаратов, направленных на разные терапевтические мишени, дает надежду на возможное разрешение в скором будущем такой сложной задачи, как полное излечение ХЛЛ.

В ходе ставшей уже традиционной постерной сессии кураторами и участниками конференции были выделены наиболее интересные сообщения:

- 1-е место – «Терапия 107 пациентов первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой» (Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова, А.Е. Мисюрин; ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», Москва);

- 2-е место – «Характеристика рецидивов в различных подгруппах больных агрессивными неходжкинскими лимфомами после химиолучевого лечения» (В.М. Сотников, Г.А. Панышин; ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва);

- 3-е место – «Биохимические маркеры воспаления в ранней диагностике инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями при проведении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» (В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, Ю.Н. Дубинина; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва).

Конференция проходила в деловой и конструктивной обстановке. Участники отметили ее большую значимость для усиления профессиональных коммуникаций, расширения и углубления знаний и опыта, а также для повышения возможностей и качества диагностики и ведения онкогематологических больных и улучшения результатов их лечения.

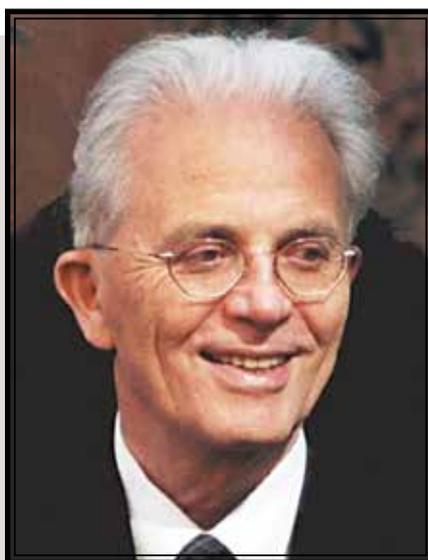
Проведение следующей, XIII конференции «Злокачественные лимфомы» планируется 27–28 октября 2016 г. в Москве.

Подготовили Г.Д. Петрова, к.м.н. К.Н. Мелкова

Памяти профессора Гюнтера Шеллонга

Гюнтер Шеллонг учился в Мюнстере, небольшом городе Западной Германии, и после получения лицензии на медицинскую практику в 1951 г. работал в качестве научного сотрудника, а затем старшего врача (с 1963 г.) в Детской клинике Мюнстерского университета им. Альбера Швейцера. С 1973 г. и до выхода на пенсию в 1991 г. Шеллонг был профессором и руководителем отделения гематологии и иммунологии. Именно благодаря профессору Г. Шеллонгу г. Мюнстер широко известен гематологам всего мира. Г. Шеллонг вместе с профессорами Н. Riehm (Берлин) и В. Kornhuber (Франкфурт-на-Майне) в середине 1970-х годов основал исследовательскую группу по лечению детского острого лимфобластного лейкоза, получившую название «BFM» от городов, клиники которых согласились принять в ней участие (Берлин–Франкфурт–Мюнстер), протоколы лечения которой с самого начала получили международное признание. Теперь это сообщество включает клиники многих стран Европы, но носит то же имя и продолжает входить в число самых передовых клинических сообществ, где создаются и выполняются протоколы лечения лимфом и лейкозов у детей и подростков, благодаря которым вошли в практику многие основополагающие научные открытия в области педиатрической онкогематологии.

Профессор Г. Шеллонг был главным исследователем группы BFM по лечению острого миелоидного лейкоза (1978–1991 г.) и инициировал 5 исследований по лечению лимфогранулематоза. Уже в первом исследовании болезни Ходжкина в 1978 г. (HD78) были достигнуты хорошие результаты лечения, в частности в предотвращении поздних осложнений. После выхода на пенсию в 1991 г. профессор разработал программу долгосрочного наблюдения пациентов с лимфо-



Профессор Гюнтер Шеллонг (Günther Schellong, 1926–2015) прожил долгую жизнь, которая до последнего дня была посвящена любимому делу – педиатрической гематологии и онкогематологии.

гранулематозом, лечившихся по протоколам HD78–HD90, направленную на изучение поздних эффектов терапии. Результаты скрининга рака молочной железы и вторых злокачественных опухолей у бывших пациентов с лимфомой Ходжкина были опубликованы в 2014 и 2015 гг. В 2007 г. Шеллонг был награжден Фондом хронически больного ребенка за пионерские исследования поздних осложнений лимфомы Ходжкина.

Одним из первых Г. Шеллонг стал участником обновления педиатрической онкогематологии в нашей стране. Он был участником знаменитой встречи в Поленово, состоявшейся в 1990 г., на которую съехались представители этой специальности из всех городов РСФСР и союзных республик бывшего СССР. Ведущие клиницисты Германии, США, Англии рассказали о состоянии этой области медицины, с чего и началось современное развитие отечественной детской онкогематологии.

Детская университетская клиника Мюнстера была одной из первых, куда поехали российские педиатры и онкогемато-

логи времен перестройки перенимать опыт зарубежных передовых достижений. Оттуда они привезли эффективные протоколы лечения детских лейкозов и лимфом.

И потом много лет Г. Шеллонг приезжал в нашу страну, а также на Украину и в Белоруссию, и учил не только правильно лечить, но и передавал свой большой опыт врачебной этики, профессиональных взаимоотношений, тактики, организации клинической науки. Протоколы лечения лимфомы Ходжкина использовали практически все отечественные детские специализированные клиники, это так и называли – «лечить по Шеллонгу».

Профессор Г. Шеллонг в самые трудные для российской медицины годы организовал программу «Северный Рейн–Вестфалия», по которой в разных клиниках Германии в 1990-е годы знакомились с опытом европейских протоколов российские педиатры.

Г. Шеллонг был научно активным до последнего времени и публиковал свои статьи в престижных международных журналах. До последних лет он принимал участие в конференциях, продолжал международный обмен, особенно с коллегами в контексте симпозиумов «Acute Leukemias», участвовал в развитии детской гематологии-онкологии в странах бывшего Советского Союза, особенно в России и на Украине. Его знали не только как профессора медицины, но и как талантливого музыканта, который открывал эти совещания вечерами камерной музыки.

То, что он старался передать новому поколению коллег, – умение честно и хорошо делать важнейшее на Земле дело – лечить и спасать больных детей, для многих его коллег и друзей в разных странах навсегда связано с именем замечательного человека, врача и учителя профессора Гюнтера Шеллонга.

Директор ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева академик РАН, профессор А.Г. Румянцев от сообщества детских гематологов России

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

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

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

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, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

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

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

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

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.)**. Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. **Количество ключевых слов должно составлять от 7 до 10.**

4. Иллюстративный материал.

• Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.

• Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

• Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.

• Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными 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 подрисовочной подписи.

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

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы при-

водятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

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

• Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты диссертаций** указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательное **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

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

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

НОВЫЙ
Г-КСФ

ЛОНКВЕКС (липэгфилграстим) –
НОВЫЙ ГЛИКОПЭГИЛИРОВАННЫЙ
Г-КСФ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ.

ЗАПЛАНИРОВАННЫЙ ЦИКЛ ХИМИОТЕРАПИИ

ОТМЕНЕН

ОТЛОЖЕН

ПО РАСПИСАНИЮ*

* В обеих группах пациентов с раком молочной железы, получающих г-КСФ (липэгфилграстим, пэгфилграстим), химиотерапия была проведена в полном соответствии с протоколом.¹

Г-КСФ длительного действия для быстрого восстановления АЧН**¹

Среднее время до восстановления АЧН после 1 цикла химиотерапии составило 5,9 дня (СО ±3,4) у 94 пациентов***, получивших 6мг липэгфилграстима в течение 24 часов от момента завершения химиотерапии.¹

** АЧН: абсолютное число нейтрофилов.

*** Популяция пациентов, выполнивших условия протокола исследования.

1. Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of lippegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC cancer 2013;13:386.

ЛОНКВЕКС
липэгфилграстим 6мг

Препарат рецептурного отпуска

НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛОНКВЕКС

ТЕВА

20 лет в России
улучшая здоровье людей,
мы делаем их счастливыми

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: Россия, 115054, Москва, ул.Валовая, д.35, Тел: +7 495 644-22-34, Факс: +7 495 644-22-35/36 www.teva.ru

ГАЗИВА® – единственное антитело с подтвержденным превосходством над препаратом МабТера® в первой линии терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ)¹

ГАЗИВА® демонстрирует увеличение медианы
выживаемости без прогрессирования (ВБП)
при применении в комбинации с хлорамбуцилом
по сравнению с МабТера® + хлорамбуцил
(29,2 месяца по сравнению с 15,4 месяца)¹



СОЗДАН ДЛЯ ПРЕВОСХОДСТВА

1. Goede V et al. N Engl J Med 2014; 370:1101–1110

Торговое наименование: Газива® (Gazyva®). **Регистрационный номер:** ЛП-002867. **Международное непатентованное название:** Обинтузумаб (Obinutuzumab). **Лекарственная форма:** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** Хронический лимфолейкоз. В комбинации с хлорамбуцилом у пациентов с ранее не леченным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность (опосредуемая IgE) к обинтузумабу и к другим компонентам препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Активный гепатит В и/или другие инфекции в активной фазе. Почечная недостаточность с КК < 30 мл/мин. **С осторожностью:** Нарушение функции печени. Хронические и рецидивирующие инфекции в анамнезе. **Способ применения и дозы:** Инфузии препарата Газива® следует проводить под тщательным наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт лечения анафилаксии, при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи. **Препарат Газива® вводят только внутривенно (в/в) капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат в/в струйно или болусом нельзя!** Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях, так как препарат Газива® не содержит antimicrobial консервантов. Разведение препарата Газива® должно проводиться высококвалифицированным медицинским персоналом. Для введения препарата Газива® следует использовать только 0,9% раствор натрия хлорида. Не следует использовать другие растворители, в частности раствор декстрозы (5%). **Совместимость:** Препарат Газива® в виде раствора с концентрацией 0,4 мг/мл – 20 мг/мл совместим с инфузионными пакетами из поливинилхлорида, полиэтилена, полипропилена или полиолефина, с инфузионными системами из поливинилхлорида, полиуретана или полиэтилена, со встраиваемыми фильтрами из полиэфирсульфона, 3-х ходовым запорным краном из поликарбоната, с катетерами из полиэфируретана. Раствор препарата Газива® нельзя замораживать и встряхивать. **Режим дозирования:** Рекомендуемая доза препарата Газива® составляет 1000 мг в/в в день 1–2, день 8 и день 15 1-го 28-дневного цикла и далее 1000 мг в/в в день 1 каждого последующего 28-дневного цикла (циклы 2–6). Введение первой дозы препарата Газива® в первом цикле терапии следует разделить на два этапа: день 1 – 100 мг; день 2 – 900 мг. В том случае, если во время первой инфузии (100 мг препарата Газива®) не потребовалось снизить скорость или прервать введение препарата, вторую инфузию (900 мг препарата Газива®) можно проводить в тот же день. Следует строго соблюдать рекомендуемую скорость инфузии и обеспечить медицинское наблюдение за пациентом. Если первую инфузию пришлось прервать или изменить ее скорость, проводить вторую инфузию в тот же день нельзя. **Длительность лечения:** 6 циклов, продолжительность каждого цикла – 28 дней. **Пропуск дозы:** При пропуске запланированной дозы необходимо ввести препарат как можно раньше; не следует ждать следующего запланированного

введения. Между введениями следует выдерживать рекомендуемый интервал. **Коррекция дозы:** Изменение дозы препарата Газива® не рекомендуется. **Побочное действие:** Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях с большей частотой (разница $\geq 2\%$) на фоне терапии препаратом Газива® в комбинации с хлорамбуцилом, по сравнению с таковой на фоне терапии только хлорамбуцилом или на фоне комбинированной терапии хлорамбуцилом и ритуксимабом. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$), включая единичные случаи. Травмы, отравления и осложнения манипуляций: очень часто – инфузионные реакции. **Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы:** часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – лейкопения. **Нарушения со стороны сосудов:** часто – повышение артериального давления. **Нарушения со стороны сердца:** часто – фибрилляция предсердий. **Инфекционные и паразитарные заболевания:** часто – инфекции мочевыводящих путей, герпес слизистой оболочки полости рта, ринит, назофарингит, фарингит. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** очень часто – повышение температуры тела. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** часто – кашель. **Нарушения обмена веществ и питания:** часто – синдром лизиса опухоли, гиперурикемия. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** часто – артралгия, боль в спине, скелетно-мышечные боли в грудной клетке. **Нарушения со стороны лабораторных показателей:** часто – снижение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов, увеличение массы тела. **Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):** часто – плоскоклеточная карцинома кожи. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – диарея; часто – запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** часто – alopecia. **Частота сообщений о данных нежелательных реакциях отличалась менее чем на 2% у пациентов, получающих лечение препаратом Газива® и хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами, получающими только хлорамбуцил или хлорамбуцил в комбинации с ритуксимабом.** Не выявлено фатальных нежелательных реакций, частота развития которых была бы выше на $\geq 2\%$ у пациентов, получающих лечение препаратом Газива® и хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами, получающими только хлорамбуцил или хлорамбуцил в комбинации с ритуксимабом.


ГАЗИВА®
обинтузумаб

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

