КЛИНИЧЕСКАЯ
ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

том 2 • номер 2 • апрель – июнь 2009

Биология гемобластозов

Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз 103
Волкова М. А.

Клиника и терапия гемобластозов

Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза 111
Аль-Ради Л. С., Пивник А. В.

Макроглобулинемия Вальденстрема 121
Балакирева Т. В., Андреева Н. Е.

Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение 137
Барях Е. А., Кравченко С. К., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е., Кременецкая А. М., Клясова Г. А., Терехова А. Ю., Воробьев А. И.

Поддерживающая терапия ритуксимабом при В-клеточных неходжкинских лимфомах 147
Тумян Г. С.

Осложнения терапии гемобластозов

Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами 152
Емелина Е. И., Шуйкова К. В., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И., Лепков С. В., Демина Е. А.

Редкие и сложные гематологические синдромы

Гистиоцитарная саркома. Клинический случай и обзор литературы 161
Доронин В. А., Криволапов Ю. А., Нечеснюк А. В., Пивник А. В.

Семинар по онкологии

Механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток 167
Блохин Д. Ю.

Кому не показано назначение эритропоэзстимулирующих препаратов 176
Жуков Н. В.

Семинар по гематологии

Еще раз о дефиците витамина B_{12} 185
Перекатова Т. Н., Остроумова М. Н.

Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение 196
Лукина Е. А.

Успешное лечение ритуксимабом больной пожилого возраста с резистентной аутоиммунной гемолитической анемией 200
Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Варламова Е. Ю., Шурхина Е. С., Дмитриева М. Г., Грецов Е. М., Воробьев И. А.

Съезды, конференции, симпозиумы

Материалы 35-го ежегодного конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга — EBMT (Гетеборг, март — апрель 2009 г.) 205

клиническая ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

фундаментальные исследования и клиническая практика

Издательство
практическая медицина

Адрес для корреспонденции
ООО Издательство
«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»
115516 Москва, а/я 20
тел.: +7(495) 324-9329
e-mail: medprint@mail.ru
www.medprint.ru

Шеф-редактор
Д.Д. Проценко, канд. мед. наук

Технический редактор
Т.А. Львова

Выпускающий редактор
Е.Е. Цыпаева

Директор по производству
Д.Р. Сысоев
e-mail: tezey@obook.su

Отпечатано в типографии

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М. А. Волкова, д-р мед. наук, профессор
e-mail: volkova@orc.ru

Зам. главного редактора
Д. Ш. Османов, д-р мед. наук, профессор

Редакционная коллегия
Е. А. Демина, д-р мед. наук
Е. В. Домрачева, д-р мед. наук, профессор
Н. В. Ильин, д-р мед. наук, профессор
Б. П. Копнин, д-р мед. наук, профессор
А. И. Павловская, канд. мед. наук
А. В. Попа, д-р мед. наук
Г. С. Тумян, д-р мед. наук
М. А. Френкель, д-р мед. наук, профессор
Е. В. Чигринова, канд. мед. наук

Ответственный секретарь
А. Д. Ширин, канд. мед. наук
e-mail: shirin-anton@mail.ru

Тираж 2 000 экз.
ISSN 1997-6933
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия
ПИ №ФС77-31723 от 18.04.2008 г.

Журнал распространяется среди специалистов **бесплатно**.

Оформить подписку можно на интернет-сайте издательства
www.medprint.ru

Для библиотек, в том числе зарубежных, возможна подписка также и на микрофильмовую копию (визикулярная микрофиша)

НОВАЯ КНИГА

Лейкозы у детей

Под редакцией Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой

НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Современная диагностика (морфология, иммунофенотипирование, цитогенетика), классификации и лечение различных вариантов острых лимфоидных, миелоидных лейкозов и хронического миелолейкоза у детей.

Перспективы химиотерапии, трансплантации стволовых клеток крови, сопроводительного лечения для увеличения выживаемости больных.

Для педиатров, детских гематологов и онкологов

Лабораторная диагностика лейкозов у детей

Иммунодиагностика острого лейкоза

Хромосомный анализ в диагностике и прогнозировании лейкозов у детей

Апоптоз

Острые лимфобластные лейкозы

Острые миелоидные лейкозы

Хронический миелолейкоз

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

- Высокодозная химиотерапия
- Донорство гемопоэтических стволовых клеток
- Профилактика реакции «трансплантат против хозяина»
- Частично-совместимые трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- Посттрансплантационные осложнения

Сопроводительная терапия

- Инфекционные осложнения
- Геморрагический синдром
- Анемический синдром
- Гиперлейкоцитоз
- Синдром острого лизиса опухоли
- Гиперкальциемия
- Антиэметическая (противорвотная) терапия
- Терапия болевого синдрома
- Парентеральное питание

заказ на книги с почтовой доставкой по издательской цене можно осуществить на нашем сайте

www.medprint.ru

для оптовых клиентов и организаций тел.: (495) 648-3422, email: opt@medprint.ru

Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз

М. А. Волкова

РЕФЕРАТ

Работа является обзором, в котором изложены данные о частоте, клинических и биологических особенностях и подходах к терапии при Ph-позитивном остром лимфобластном лейкозе. Рассматривается эффективность ингибиторов тирозинкиназ и трансплантации стволовых кроветворных клеток.

Ключевые слова

Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз, иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, химиотерапия, трансплантация стволовых кроветворных клеток.

Ph-позитивный (Ph+) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) встречается, по данным разных авторов, у 2–10 % детей и у 25–30 % взрослых больных ОЛЛ.[1] Его частота увеличивается с возрастом, и у больных ОЛЛ старше 50 лет в некоторых наблюдениях более 50 % составляют Ph+ ОЛЛ.[2] Транслокация (9;22)(q34;q11), в результате которой образуется Ph-хромосома, является самой частой хромосомной аберрацией при ОЛЛ взрослых.

Основным следствием произошедшей хромосомной поломки является увеличение продукции клеток — носительниц транслокации (9;22)(q34;q11). Это связано с тем, что в месте обычного при этой транслокации разрыва хромосомы 22 локализован ген *ABL,* кодирующий образование белка с функцией тирозинкиназы. Основная функция ABL-тирозинкиназы заключается в связывании с аденозинтрифосфатом (АТФ) и последующем переносе фосфата от АТФ к тирозину белков (фосфорилирование). Фосфорилирование — внутриклеточный механизм передачи сигналов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки, в частности сигналов созревания и пролиферации. В результате реципрокной транслокации (9;22) на хромосоме 22 образуется слитный ген *BCR-ABL*, кодирующий продукцию белка BCR-ABL, который сохраняет функцию ABL-тирозинкиназы. Активность BCR-ABL-тирозинкиназы значительно выше, чем у нативной ABL-тирозинкиназы. Это происходит в результате возникающих при транслокации структурных изменений, в частности перемещения домена SH3 ABL-тирозинкиназы, выполняющего в норме функцию естественного блокатора ее активности, с хромосомы 22 на хромосому 9.

Установлено, что разрывы гена *ABL* при данной транслокации происходят всегда в одном месте, а гена *BCR* могут быть в разных точках. При разрыве гена *BCR* в области первого интрона происходит соединение его первого экзона со вторым экзоном гена *ABL* — e1a2. При соединении с *ABL* экзона b2 или b3 гена *BCR* образуется соединение b2a2 или b3a2. Таким образом, ген *BCR-ABL* всегда включает одинаковую по протяженности часть гена *ABL*, но различную — гена *BCR*. В зависимости от места разрыва образуется три варианта кодируемого слитным геном *BCR-ABL* белка: P190, образование которого кодируется e1a2, P210 и P230, кодируемые b2a2 и b3a2. Как одиночное наблюдение описан и

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Ph-positive acute lymphoblastic leukemia

M. A. Volkova

SUMMARY

This paper reviews frequency, clinical and biological features and approaches to the management of Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. It considers efficiency of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors and allogeneic stem cell transplantation

Keywords:

Ph-positive acute lymphoblastic leukemia, imatinib, nilotinib, dasatinib, chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation.

N. N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: volkova@orc.ru

Принято в печать: 18 мая 2009 г.

четвертый вариант белка, промежуточного между P210 и P190 размера.[3]

Известно, что различные по длине BCR-варианты белка BCR-ABL характерны для разных заболеваний: P210 — для хронического миелолейкоза (ХМЛ), P190 — для острого лимфобластного лейкоза (Ph+ ОЛЛ), P230 — для ХМЛ с более «зрелой», чем обычно при ХМЛ, картиной крови и нередко с тромбоцитозом.[4] Однако в то время как при ХМЛ у всех больных обнаруживается белок P210, при ОЛЛ встречаются как варианты с P190, так и с P210 в различной пропорции у детей и взрослых: у взрослых P190 обнаруживается в 50–70 % случаев Ph+ ОЛЛ, P210 — в 30–50 %; у детей Ph+ ОЛЛ с типом белка P190 является преобладающим, он встречается в 85 % случаев, P210 — у остальных 15 % больных.[5] Вариант с P230 при ОЛЛ не описан.

Вследствие образования слитного гена *BCR-ABL* и гиперактивации BCR-ABL-тирозинкиназы усиливается передача пролиферативных сигналов по сигнальным путям Ras-Raf-MAP-киназы и Jak-STAT, результатом чего является ускоренная и независимая от ростовых факторов продукция Ph-позитивных клеток.[6,7] Большинство авторов, располагающих значительным числом наблюдений Ph+ ОЛЛ, отмечают, что для этого варианта ОЛЛ характерен более высокий лейкоцитоз, но не отмечают каких-либо клинических или прогностических отличий между больными с P190 и P210 типами белка.

Ph+ ОЛЛ почти исключительно встречается при В-клеточном ОЛЛ. При иммунофенотипировании чаще всего определяется иммунофенотип, характерный для опухолей из В-предшественников: на бластных клетках экспрессированы антигены CD10, CD19, TdT. В наблюдениях MD Anderson Cancer Center в группе 498 взрослых больных ОЛЛ 67 были с Ph+ ОЛЛ. У 75 % этих больных определялся пре-В иммунофенотип.[8] В наших наблюдениях у всех больных с Ph+ ОЛЛ при иммунофенотипировании определен пре-В- или пре-пре-В-иммуновариант.

Известны лишь единичные случаи Т-клеточного Ph+ ОЛЛ: представляя два собственных наблюдения, P. Raanani и соавт. сообщают, что тщательный поиск среди доступных публикаций позволил им обнаружить лишь 23 ранее описанных наблюдения Т-клеточного Ph+ ОЛЛ.[9]

При Ph-позитивном варианте ОЛЛ на бластных клетках обычно одновременно экспрессируются и миелоидные маркеры — чаще всего CD13 и CD33[10] Некоторые авторы отмечают более частые рецидивы при экспрессии миелоидных антигенов у больных ОЛЛ.[11] Однако итальянская кооперативная группа по изучению ОЛЛ у детей, располагая наблюдениями 908 случаев, отметила значительно худшую безрецидивную и общую выживаемость при экспрессии миелоидных маркеров на лимфобластах только у младенцев до 1 года: 6-летняя безрецидивная выживаемость в группе без экспрессии миелоидных маркеров составила 47 %, в группе с экспрессией — 0 % ($p = 0{,}01$).[12]

Недавно опубликовано совместное исследование из Англии, США и Израиля, в котором показана связь экспрессии CD25 на бластных клетках при Ph+ ОЛЛ с частотой достигаемых ремиссий. Исследовав 152 больных с Ph+ ОЛЛ, авторы показали, что ремиссии при сходном лечении получены у 71 % больных без экспрессии CD25 на бластных клетках и у 57 % — с экспрессий. Сравнив эти показатели с частотой ремиссий в группе 308 больных с Ph-негативным ОЛЛ, которая составила 81 %, не различаясь достоверно с частотой ремиссий при Ph-позитивном ОЛЛ без CD25 на бластных клетках, авторы сделали вывод, что экспрессия CD25 — даже более значимый фактор прогноза, чем наличие Ph-хромосомы.[13]

При Ph+ ОЛЛ очень часто обнаруживаются добавочные хромосомные аберрации,[14] но, в отличие от бластного криза ХМЛ, очень редкой находкой являются две Ph-хромосомы у одного больного. В фундаментальном труде Ф. Мительмана, каталоге хромосомных аберраций при злокачественных заболеваниях, приведено 50 015 наблюдений, в которых описывается более 100 000 различных хромосомных аберраций. Среди них приводятся всего 66 случаев ОЛЛ с двумя Ph-хромосомами.[15] Добавочные хромосомные аберраций при Ph+ ОЛЛ весьма разнообразны: встречаются как потери, так и приобретения целых хромосом или их частей, чаще это делеции длинного плеча одной или нескольких хромосом. Кроме того, как показали недавние исследования, при этом варианте лейкоза очень часты микроделеции и микродупликации в тех участках хромосом, где расположены гены, регулирующие дифференцировку В-лимфоцитов, и гены, участвующие в лейкемогенезе. Возможно, именно многочисленные аберрации генома клеток, составляющих субстрат опухоли, обеспечивают этим клеткам устойчивость к терапии.[16]

Результаты лечения ОЛЛ значительно улучшились за последние годы. Если в начале 80-х годов XX в. лишь около 10 % взрослых больных ОЛЛ переживали 5-летний период, то в последние годы частота полных ремиссий составляет в среднем 84 %, а в некоторых наблюдениях достигает 95 %, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 35–40 %.[17-19] Результаты лечения детей изменились еще разительней: в 1960 г. сообщалось о 5-летней выживаемости только 3 % детей; в 2008 г. N. Seibel в своем обзоре указывает, что 5-летняя выживаемость среди больных до 15 лет составляет 88 %.[20] Эти результаты достигнуты благодаря появлению новых лекарственных препаратов и внедрению режимов интенсивной терапии.

Английская кооперативная группа, оценившая результаты современной интенсивной терапии у 1781 ребенка, показала, что частота полных ремиссий составляла 94–95 %, 5-летняя общая выживаемость — 85–87 %, 5-летняя безрецидивная — 68–72 %.[21] При интенсивной терапии исчезли отмечаемые ранее расовые различия в результатах терапии ОЛЛ: результаты лечения детей-выходцев из африканских стран стали такими же, как у белых, несмотря на более частое обнаружение у больных — представителей черной расы такого неблагоприятного признака, как высокий лейкоцитоз, и более редкую у них гиперплоидию, являющуюся при остром лейкозе благоприятным признаком.[22]

До самого недавнего времени Ph+ ОЛЛ расценивался как вариант заболевания с очень плохим прогнозом. Это нашло отражение в классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 2008 г., где указывается, что этот вариант ОЛЛ и у детей, и у взрослых имеет наихудший прогноз среди всех ОЛЛ.[23] Частота ремиссий при Ph+ ОЛЛ при интенсивной химиотерапии, по данным большинства публикаций, составляет 65–90 % у больных не старше 40 лет и 40–60 % у больных старше 60 лет.[24-26] Иными словами, она почти не отличается от частоты ремиссий при ОЛЛ без хромосомных аберраций, однако до появления ингибиторов тирозинкиназ продолжительность полученных ремиссий была очень короткой и лишь у 20 % больных не наблюдалось рецидива заболевания в течение первого года ремиссии. У большинства пациентов продолжительность полученных ремиссий составляла 9–16 мес.[27,28]

В многоцентровом исследовании Berlin-Frankfurt-Munster получены сходные данные. Целью работы было определить роль молекулярной ремиссии в отдаленных результатах терапии у детей с Ph+ ОЛЛ. В исследовании приняло участие 127 центров, с 2000 по 2007 г. в него включено 79 пациентов. Все больные получали одинаковое лечение, предусмотренное в протоколе AIEOP-BFM ALL для больных из группы высокого риска. Оно включало два индукционных курса по-

лихимиотерапии, реиндукцию и поддерживающую терапию. Медиана времени наблюдения составила 3 года. Ремиссия была получена у 75 (94,9 %) больных, 3 пациента умерли в периоде индукционной фазы лечения. Трансплантация стволовых кроветворных клеток была выполнена 46 (58,2 %) больным. Общая расчетная 5-летняя выживаемость составила 61,5 %, безрецидивная — 44,3 %. Минимальная резидуальная болезнь и ее связь с дальнейшим течением заболевания определены у 62 пациентов. Частота рецидивов составила 18 % в группе без минимальной резидуальной болезни, 25 % — при ее позднем исчезновении и 61 % — при ее сохранении на всем протяжении лечения.[29]

Применение интенсивного режима терапии (Hyper-CVAD), предпринятое в MD Anderson Cancer Center для лечения 204 больных ОЛЛ, из которых 37 % были в возрасте 50 лет и старше, позволило получить 91 % полных ремиссий. Такая же частота ремиссий достигнута у 32 больных Ph+ ОЛЛ. Однако, если в группе в целом 5-летняя расчетная общая выживаемость составила 39 %, безрецидивная — 38 %, а медиана выживаемости равнялась 35 мес., то выживаемость больных Ph+ ОЛЛ составила в среднем всего 13 мес.[30] Под нашим наблюдением только один больной Ph+ ОЛЛ получил лечение по схеме Hyper-CVAD. Была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия, которая продолжалась всего 5 мес. Повторной ремиссии добиться не удалось.

Аллогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток в целом улучшила результаты терапии этого варианта острого лейкоза. В недавно появившейся работе G. G. Laport и соавт., подводящей итоги 20-летнего периода трансплантации, сообщаются результаты аллогенной трансплантации у 67 больных Ph+ ОЛЛ с медианой возраста 36 лет, из которых 49 пациентов были в первой ремиссии заболевания. Для больных, которым трансплантация проведена в первой полной ремиссии, 10-летняя общая выживаемость составила 54 % и снизилась до 29 % у тех, которым трансплантация была выполнена не в первой полной ремиссии. Безрецидивная 10-летняя выживаемость составила соответственно 48 и 26 %, а смертность, не связанная с рецидивом заболевания, — 31 % у больных, получивших трансплантацию в первой полной ремиссии, и 54 % — не в первой.[31] Значительно более скромные результаты сообщаются японской группой, также опубликовавшей данные, полученные в течение 20-летнего периода трансплантации: всего трансплантация проведена 46 больным Ph+ ОЛЛ, медиана возраста — 28 лет. Смертность, связанная с трансплантацией, составила 28 %. Успешно выполнена трансплантация у 31 % больных в первой полной ремиссии и лишь у 8 % — не в первой. Расчетная 5-летняя общая выживаемость составила всего 23 %.[32] В более поздней работе из Японии, в которой проанализированы результаты аллогенной трансплантации у 197 больных Ph+ ОЛЛ, авторы сообщили о 34 % 5-летней общей выживаемости для перенесших трансплантацию в первой полной ремиссии, 21 % — во второй и лишь 9 % — среди тех, кому трансплантация выполнялась в активном периоде болезни.[33]

Значительно лучшие результаты трансплантации достигнуты у детей. M. Arico и соавт. проанализировали данные, касающиеся лечения 326 детей, больных Ph-позитивным ОЛЛ, опубликованные 10 кооперативными группами или большими институтами с 1986 по 1996 г. Ремиссии после этапа химиотерапии получены у 82 % больных. Трансплантация была проведена 267 пациентам, 14 больных умерли от осложнений, связанных с процедурой. Расчетная 5-летняя выживаемость после трансплантации составила 72 %, безрецидивная — 65,8 %. Эти результаты достигались только в том случае, если трансплантация проводилась от полностью совместимого донора-родственника, во всех остальных случаях (трансплантация от не полностью совместимого родственника, от полностью совместимого неродственного донора и аутотрансплантация) ее результаты были хуже и не превышали полученных с помощью химиотерапии.[34] Однако в течение следующих 10 лет положение изменилось, очевидно, в связи с улучшившейся техникой неродственной трансплантации: та же исследовательская группа в 2008 г. опубликовала суммарные данные 14 групп и институтов о результатах трансплантации у 264 детей с Ph+ ОЛЛ. Данные не различались достоверно в группах пациентов, получивших трансплантацию от родственного или неродственного донора. Безрецидивная выживаемость у больных после трансплантации превышала таковую у получавших только химиотерапию, но общая выживаемость в обеих группах была одинаковой за счет лучшего ответа на терапию при рецидиве у больных, получавших ранее только химиотерапию.[35] В том же году японская исследовательская группа, имея опыт трансплантации у 60 взрослых больных Ph+ ОЛЛ, сообщила о 64 % общей и 53 % безрецидивной расчетной 3-летней выживаемости и отсутствии разницы в результатах при трансплантации от совместимого сиблинга, совместимого неродственного донора или использовании пуповинной крови.[36]

Начало XXI в. ознаменовалось внедрением в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ, применение которых радикально изменило результаты терапии ХМЛ и несколько меньше — Ph+ ОЛЛ. Действие ингибиторов тирозинкиназ заключается в встраивании в то место молекулы ABL-тирозинкиназы, называемое тирозиновым карманом, куда в процессе фосфорилирования присоединяется АТФ. Это блокирует фосфорилирование, что приводит к снижению клеточной продукции.

Первым из препаратов-ингибиторов ABL-тирозинкиназы был иматиниб (Гливек). Вслед за иматинибом появились два других ингибитора тирозинкиназ: нилотиниб и дазатиниб. Нилотиниб (Тасигна) структурно незначительно отличается от иматиниба, но эти отличия позволяют ему соединяться с ABL-тирозинкиназой на значительно большем количестве участков и эффективней, чем иматиниб, блокировать ее фосфорилирование. Третий препарат этой группы — дазатиниб (Спрайсел) структурно отличается от двух предыдущих. Изменение структуры препарата привело к значительному повышению его активности. В то время как иматиниб и нилотиниб блокируют активность ABL-тирозинкиназы только в ее неактивной конформации, дазатиниб блокирует активность ABL-тирозинкиназы как в неактивной, так и в активной конформации. Исследования в культуре клеточных Ph-положительных линий показали, что нилотиниб подавляет жизнедеятельность исследуемых клеток в 20–25 раз активнее, чем иматиниб, а дазатиниб — в 325 раз активнее, чем иматиниб, и в 16 раз активнее, чем нилотиниб.[37,38] Все три препарата подавляют активность не только ABL-тирозинкиназы, но и киназ c-Kit и PDGFR, а дазатиниб — кроме того, активность многих других киназ, в частности киназ семейства SRC (SRC, LCK, YES, FIN), семейства Tyr и Ser/Thr и некоторых других.[39] Поскольку показана роль киназ семейства SRC в развитии Ph+ ОЛЛ, применение дазатиниба для его лечения может оказаться наиболее эффективным.[40]

Возможным преимуществом дазатиниба перед иматинибом является еще одна его особенность. Недавно показано, что в эффективности иматиниба играет роль транспортер органических катионов hOCT1, который также является транспортером иматиниба в клетку. У больных с врожденной сниженной активностью hOCT1 не достигается внутриклеточная концентрация иматиниба, необходимая для подавления активированной BCR-ABL-тирозинкиназы.[41] Как показали недавние исследования, транспорт дазатиниба

в клетку не зависит от hOCT1.[42] Кроме того, в отличие от других блокаторов тирозинкиназ дазатиниб проникает через гематоэнцефалический барьер в количестве, достаточном для достижения терапевтической концентрации, что также создает преимущество при лечении Ph+ ОЛЛ, поскольку при этом варианте заболевания поражение ЦНС развивается часто.[43,44] Однако наиболее важным преимуществом ингибиторов тирозинкиназ II поколения, нилотиниба и (в особенности) дазатиниба, является их способность благодаря измененной структуре блокировать активность большинства мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы, с которыми чаще всего связано развитие резистентности к ингибиторам тирозинкиназной активности. Мутации могут появляться в разных участках гена *BCR-ABL*, кодирующих различные структуры BCR-ABL-тирозинкиназы (каталитический домен, АТФ-связывающая P-петля, активирующая фосфорилирование A-петля). В результате мутации происходит замена, как правило, одной из аминокислот в молекуле BCR-ABL-тирозинкиназы, что чаще всего ведет к изменению ее пространственной конфигурации таким образом, что становится невозможной связь лекарственного препарата с тем местом, называемым тирозиновым карманом, куда в процессе фосфорилирования встраивается АТФ. В настоящее время описано около 90 различных мутаций, в результате которых происходят замены аминокислот в разных участках BCR-ABL-тирозинкиназы.[45] При одной из мутаций — T315I — неэффективны все существующие в настоящее время ингибиторы тирозинкиназ. Мутация T315I — замена цитидина на тимин в позиции 315 молекулы тирозинкиназы, в результате чего происходит замещение треонина в области тирозинового кармана на большую по размерам и более гидрофобную молекулу изолейцина. Это делает невозможным доступ лекарственных веществ к центру тирозинового кармана и блокирование процесса фосфорилирования.[46]

Недавно опубликовано международное исследование, включившее 46 больных Ph+ ОЛЛ с мутацией T315I, в котором показано, что со времени обнаружения этой мутации, несмотря на применение ингибиторов тирозинкиназ II поколения, медиана выживаемости больных составила лишь 4,9 мес. и лишь 12 % пациентов прожили 1 год.[47]

Исследования Ph+ ОЛЛ показали, что мутации BCR-ABL-тирозинкиназы у больных с этим вариантом ОЛЛ обнаруживаются чаще, чем у больных ХМЛ, при этом нередко еще до проведения какой-либо терапии. Так, H. Pfeifer и соавт., обследовав 26 больных Ph+ ОЛЛ в рецидиве заболевания после лечения иматинибом, обнаружили мутации у 21 (84 %) из них. У 2 больных были двойные мутации, включавшие T315I и Y253H. При мутации Y253H также снижена эффективность существующих ингибиторов тирозинкиназ. Обследовав затем 32 больных Ph+ ОЛЛ до начала лечения, авторы работы обнаружили мутации у 12 из них. Большинство возникших до лечения мутаций не влияло на результаты терапии иматинибом, поскольку клон мутантных клеток был очень маленьким, ремиссии достигнуты у 80 % пациентов. В 83 % случаев мутации локализовались в области P-петли, но у 2 больных это были мутации T315I в области АТФ-связывающего кармана, что обусловило неэффективность иматиниба.[48]

Первые клинические исследования эффективности иматиниба при Ph+ ОЛЛ были проведены у больных с рецидивами после химиотерапии и у больных, рефрактерных к химиотерапии. В одной из первых работ лечение иматинибом получили 46 больных. Достигнуто 60 % ремиссий, из них 19 % — полных, однако продолжительность ремиссий в среднем составила 2,2 мес., а продолжительность жизни больных — 4,9 мес. После достижения ремиссии всем больным планировалось провести трансплантацию стволовых кроветворных клеток, однако у части пациентов ко времени трансплантации вновь развился рецидив заболевания. Трансплантация была выполнена 22 больным, смертность, непосредственно связанная с процедурой, составила 36 %. После трансплантации у 18 пациентов была достигнута полная ремиссия, однако трое умерли до полного восстановления кроветворения, у 7 больных в среднем через 5,2 мес. после трансплантации вновь развился рецидив. Только 7 больных ко времени публикации работы оставались в ремиссии от 1,7 до 23,8 мес.[49]

В работе B. Druker и соавт. приводятся данные, позволившие сравнить эффективность иматиниба при миелоидном и лимфоидном бластном кризе ХМЛ и при Ph+ ОЛЛ. Эффект был получен у 21 (55 %) из 38 больных с миелоидным бластным кризом и у 14 (70 %) из 21 больного с лимфоидным бластным кризом и Ph+ ОЛЛ, однако у всех пациентов с миелоидным бластным кризом ремиссии продолжались до года и более, а у всех больных с лимфоидным бластным кризом и Ph+ ОЛЛ через несколько месяцев развился рецидив.[50] В результате нескольких проведенных исследований стало очевидным, что общая частота ремиссий при лечении Ph+ ОЛЛ иматинибом составляет не более 29 %, а их продолжительность — в среднем 2 мес.[51,52]

После того как было установлено, что с помощью монотерапии иматинибом при Ph+ ОЛЛ не удается добиться длительной ремиссии, были исследованы возможности сочетания иматиниба и химиотерапии. К настоящему времени опубликовано несколько сообщений, в которых иматиниб применялся либо поочередно с химиотерапией, либо одновременно. Первая работа, в которой иматиниб назначался одновременно с химиотерапией (программа Hyper-CVAD) была выполнена в MD Anderson Cancer Center в г. Хьюстоне (США). В исследование было включено 15 больных, либо ранее не получавших лечения, либо оказавшихся к нему рефрактерными. Все они получили 8 циклов химиотерапии, входящих в программу Hyper-CVAD, и одновременно с первого дня без перерыва получали иматиниб по 400 мг ежедневно. После циклов химиотерапии больные получали колониестимулирующие факторы одновременно с иматинибом. В результате лечения у всех пациентов была достигнута полная ремиссия, у 60 % — молекулярная. Безрецидивная 2-летняя выживаемость составила 85 %. При сравнении достигнутых в этом исследовании результатов с теми, которые ранее были получены в этом госпитале при использовании для лечения больных с Ph+ ОЛЛ схем VAD и Hyper-CVAD без иматиниба, оказалось, что ремиссии были констатированы у 31 % пациентов, леченных по схеме VAD, и у 94 % — по схеме Hyper-CVAD без иматиниба.[53] В более поздней работе этих авторов полученные при сочетании Hyper-CVAD и иматиниба результаты были подтверждены при лечении большего количества больных: указанный режим терапии получили 44 ранее нелеченных или рефрактерных к проведенному лечению больных, у 91 % достигнуты полные ремиссии, у 58 % — молекулярные. Несмотря на интенсивный режим терапии, лишь 1 пациент умер от сепсиса. 3-летняя выживаемость оказалась одинаковой у больных, которым после получения ремиссии была проведена аллогенная трансплантация (60 %), и у продолжавших получать поддерживающую химиотерапию в сочетании с иматинибом (58 %).[54] В конце 2008 г. авторы сообщили о применении этого режима терапии у 54 больных Ph+ ОЛЛ, самому старшему из которых было 84 года. 3-летняя общая выживаемость составила 84 % в группе больных, у которых была получена молекулярная ремиссия, и 64 % — в группе без молекулярной ремиссии.[55]

Вскоре после первой работы были опубликованы данные K. H. Lee и соавт., в которых сообщались результаты лечения

больных разного возраста (до 67 лет) сочетанием режима, основанного на использовании аспарагиназы, с иматинибом. Лечение получили 20 больных Ph+ ОЛЛ, полные ремиссии были достигнуты у 95 % из них, 2-летняя безрецидивная выживаемость — у 59 %, общая — у 62 %.[56] У некоторых больных при сочетании иматиниба и L-аспарагиназы развивалась гипербилирубинемия, требовавшая перерывов в терапии и соответствующего лечения. M. Yanada и соавт. применили комбинированный режим терапии: для индукции ремиссии использовалась схема, аналогичная первому блоку режима Hyper-CVAD с одновременным назначением 600 мг иматиниба в день, для консолидации применяли попеременно химиотерапию и иматиниб. У 80 больных с Ph+ ОЛЛ до 65 лет было получено 96 % полных ремиссий и 71 % — молекулярных, однако у 20 пациентов в среднем через 5,2 мес. развились рецидивы. Части больных была проведена трансплантация стволовых кроветворных клеток, но ее результаты в течение года наблюдения оказались хуже, чем при продолжении лечения сочетанием иматиниба и химиотерапии: у перенесших трансплантацию общая выживаемость в течение года составила 73,3 %, у леченных комбинированной химио-иматиниб терапией — 84,8 %.[57]

В это же время германская кооперативная группа опубликовала сравнительные данные использования иматиниба поочередно или одновременно с химиотерапией. Химиотерапия в обоих случаях для индукции ремиссии включала дексаметазон, винкристин, циклофосфамид, даунорубицин, ПЭГ-аспарагиназу и интратекальное введение метотрексата и цитозина-арабинозида, для консолидации использовались дексаметазон, высокие дозы метотрексата, высокие дозы цитозина-арабинозида и вепезид. При поочередном введении химиотерапии и иматиниба последний применялся после 3 нед. химиотерапии только у тех больных, у кого была достигнута полная ремиссия. Прием иматиниба продолжался 28 дней в дозе 400–600 мг. В периоде консолидации прием иматиниба снова прерывался и возобновлялся после ее окончания. В группе, получавшей иматиниб одновременно с химиотерапией, доза иматиниба составляла 600 мг в день. Она назначалась после первого курса индукции на все время последующей индукции, консолидации и поддерживающей терапии. В первой группе было 47 больных, во второй — 45. Медиана возраста составляла 46 лет в первой группе и 41 год — во второй. По неясной причине больные двух групп показали неодинаковую чувствительность к индукционному курсу химиотерапии: в первой группе получено 78 % полных ремиссий, во второй — 56 %, однако в этой группе после проведения курса консолидации, включавшего химиотерапию в сочетании с иматинибом, получено 95,6 % полных ремиссий. Расчетное число больных, у которых ремиссии сохранятся в течение 12 и 24 мес., составило 65 и 52 % для группы с альтернирующим назначением химиотерапии и иматиниба и 72 и 65 % для группы с одновременным приемом соответственно.[58]

Включение в терапию иматиниба заметно улучшило результаты лечения пожилых больных с Ph+ ОЛЛ. Так, объединенная франко-бельгийская группа, включила иматиниб в протокол лечения 30 больных старше 55 лет. Химиотерапия состояла из метилпреднизолона, винкристина, даунорубицина, циклофосфана и цитозина-арабинозида с профилактикой нейролейкемии и поддерживающей терапией метотрексатом и 6-меркаптопурином. Блоки химиотерапии чередовались с блоками иматиниба в дозе 600 мг/сут в сочетании с метилпреднизолоном. В результате такого лечения полные ремиссии были достигнуты у 72 % больных, что значительно превышало данные, имевшиеся в группе исторического контроля, где к аналогичной химиотерапии добавлялся интерферон (29 %; $p = 0{,}003$). Общая выживаемость в течение года наблюдения составила в исследуемой группе 66 %, в контрольной — 43 % ($p = 0{,}005$), годичная безрецидивная выживаемость — соответственно 58 и 11 % ($p = 0{,}0003$).[59]

Интересное наблюдение опубликовала итальянская исследовательская группа. 29 больных старше 60 лет (от 61 до 83 лет, медиана возраста — 69 лет) с Ph+ ОЛЛ получали только иматиниб по 800 мг/сут и кортикостероиды. Полная гематологическая ремиссия была достигнута у всех больных, уменьшение количества клеток с BCR-ABL транскриптом на 2,9 log (почти в 1000 раз) получено у пациентов с P190 и на 2,01 log (немногим больше, чем в 100 раз) — у пациентов с P210. Медиана выживаемости составила 20 мес., при этом все больные сохраняли активность и хорошее качество жизни.[60] Германская исследовательская группа опубликовала данные о лечении 55 больных с медианой возраста 68 лет. У получавших адаптированную к возрасту химиотерапию было достигнуто 50 % ремиссий, у применявших только иматиниб — 96 %. Разница в основном была связана со смертностью в индукционном периоде химиотерапии. Однако рецидивы в течение первого года произошли у большинства больных, их частота не различалась достоверно в обеих группах.[61]

В настоящее время есть наблюдения, показывающие, что при Ph-позитивном варианте ОЛЛ рецидивы после трансплантации часты и назначение иматиниба после успешной аллогенной трансплантации способствует сохранению достигнутого эффекта. Недавно опубликовано сообщение, в котором анализируются результаты аллогенной трансплантации у 32 больных с Ph+ ОЛЛ, проведенной с 1999 по 2006 г. Средний возраст больных составил 21,9 года. Все пациенты получили одинаковый режим кондиционирования. Из 32 больных 15 получали иматиниб до или после трансплантации, 17 — не получали. Общая 2-летняя выживаемость в группе, получавшей иматиниб, составила 61 %, безрецидивная — 67 %, рецидивы возникли у 13 % пациентов этой группы. В группе не получавших иматиниб общая 2-летняя выживаемость составила 41 %, безрецидивная — 35 %, рецидивы возникли в 35 % случаев. Авторы делают вывод, что больным с Ph+ ОЛЛ иматиниб должен назначаться как до, так и после аллогенной трансплантации.[62]

H.-Y. Shin и соавт. описали больную 43 лет, у которой ремиссия острого лимфобластного Ph-позитивного лейкоза была достигнута после одного курса Hyper-CVAD. Между циклами больная получала 400 мг иматиниба. Поскольку у нее не было совместимого сиблинга, ей была проведена аутологичная трансплантация. Перед сбором клеток для трансплантации кариотип, исследованный методом стандартной цитогенетики и FISH, был нормальным, транскрипт BCR-ABL при исследовании методом RT-PCR не обнаруживался. Тем не менее после трансплантации на 42-й день больная начала получать иматиниб, сначала в дозе 400 мг/сут, а через 9 мес. после нормализации показателей крови — по 600 мг в день. Ко времени публикации она продолжала получать иматиниб уже в течение 2 лет, у нее сохранялась молекулярная ремиссия.[63] В работе из Сиэтла 22 больных (15 — с Ph+ ОЛЛ и 7 — с ХМЛ) получали иматиниб до аллогенной трансплантации, а 18 из них — также в течение года после нее (у 4 больных длительный прием оказался невозможным из-за непереносимости). Ни у кого из принимавших иматиниб в течение года не было каких-либо признаков рецидива.[64]

В доступной литературе удалось обнаружить лишь одну работу, авторы которой на основании своих данных сомневаются в возможности с помощью иматиниба улучшить результаты терапии Ph+ ОЛЛ. Англо-американская

кооперативная группа опубликовала результаты лечения 267 больных этим вариантом острого лейкоза, леченных с 1993 г., в эру до появления иматиниба, и 153 больных, которые получали такое же химиотерапевтическое лечение, как и первая группа, и одновременно иматиниб по 600 мг в день. Полные ремиссии получены у 83 % пациентов, леченных без иматиниба, и у 91 % получавших иматиниб. Больным, имевшим совместимого донора (62 % пациентов первой группы и 58 % — второй), проведена аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток. Все пациенты, применявшие иматиниб до трансплантации, получали его в такой же дозе после трансплантации в течение 2 лет. 3-летняя общая выживаемость оказалась одинаковой в обеих группах: 26 % в группе леченных в эру до появления иматиниба и 23 % среди больных, получавших иматиниб.[65]

В то же время данные MD Anderson Cancer Center показывают очевидные преимущества сочетания химиотерапии и иматиниба: в группе, получавшей Hyper-CVAD, общая 3-летняя выживаемость независимо от того, проводилась ли трансплантация, составила 15 %, безрецидивная — 14 %, в группе, получавшей сочетанную терапию — Hyper-CVAD и иматиниб, общая 3-летняя выживаемость составила 66 %, безрецидивная — 55 % ($p < 0{,}001$).[66] Результаты других работ также показывают, что применение иматиниба является несомненным шагом вперед в терапии Ph+ ОЛЛ.

Однако у многих больных ОЛЛ при длительном применении развивается резистентность к препарату, ведущая к рецидиву заболевания; кроме того, как показали данные недавно опубликованных международных исследований, включивших 48 больных Ph+ ОЛЛ, первичная резистентность к иматинибу отмечена у 6 % из них.[67]

Применение ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения позволило у ряда больных преодолеть первичную или развивающуюся со временем резистентность к иматинибу.

Данных о применении нилотиниба при Ph+ ОЛЛ в доступной литературе мало, и препарат зарегистрирован только для лечения ХМЛ. Имеется публикация, в которой из 119 обследованных больных, которым нилотиниб назначался в связи с развившейся неэффективностью иматиниба, 10 были с Ph+ ОЛЛ. Только у 2 из них был получен эффект: у одного с рецидивом заболевания после ремиссии, полученной при лечении иматинибом, был достигнут только частичный гематологический эффект, у другого с полной гематологической ремиссией после лечения иматинибом, но с сохраняющимся BCR-ABL транскриптом получена молекулярная ремиссия.[68] Позже та же исследовательская группа опубликовала данные о лечении нилотинибом 41 больного Ph+ ОЛЛ, у всех были зарегистрированы рецидив после лечения иматинибом или резистентность к нему. Медиана возраста составляла 47 лет, самому старшему было 75 лет. У 18 больных лечение вскоре было прекращено в связи с неэффективностью препарата, полные гематологические ремиссии получены в 10 (24 %) случаях.[69]

Лучшие результаты получены при использовании другого ингибитора BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения — дазатиниба. Клинические испытания эффективности дазатиниба при ХМЛ и Ph+ ОЛЛ начались в 2003 г. Его эффективность оказалась настолько высокой, что 28 июня 2006 г. на основании результатов, полученных при лечении 445 больных, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение дазатиниба при различных стадиях ХМЛ и при Ph+ ОЛЛ. 29 января 2008 г. по тем же показаниям дазатиниб зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Первые результаты применения дазатиниба при Ph+ ОЛЛ опубликованы M. Talpaz и соавт. в 2006 г. В исследование было включено 84 пациента, из них всего 10 с лимфоидным бластным кризом ХМЛ или Ph+ ОЛЛ, которые из-за малого числа больных были объединены в одну группу. Все пациенты ранее получали иматиниб, смена препарата была обусловлена непереносимостью иматиниба или развившейся резистентностью к нему. У 6 больных ко времени начала лечения дазатинибом определялись мутации BCR-ABL-тирозинкиназы. У 8 из 10 больных был получен гематологический ответ на лечение, у 7 из них — полная гематологическая ремиссия. Цитогенетическая ремиссия достигнута у 9 больных, у 3 — полная. Как и при лечении иматинибом, продолжительность ремиссии без прогрессирования в этой группе была почти в 2 раза короче, чем у больных с миелоидным бластным кризом.[70] В следующем году международной кооперативной группой были опубликованы результаты лечения 36 больных Ph+ ОЛЛ, 34 из которых были резистентны к иматинибу в дозе 600 мг/сут и более, а у 2 отмечалась непереносимость к нему. Все пациенты этой группы помимо иматиниба ранее получали лечение химиотерапевтическими препаратами или интерфероном, 15 больным была проведена трансплантация стволовых кроветворных клеток, но ко времени начала терапии дазатинибом у них был диагностирован рецидив заболевания. Ответ на терапию дазатинибом в случаях ее эффективности был быстрым. Гематологический ответ получен у 50 % больных, у 12 — полная гематологическая ремиссия. Через 8 мес. наблюдения полная цитогенетическая ремиссия констатирована у 21 (58 %) больного. Ремиссии достигались с такой же частотой у пациентов со всеми мутациями BCR-ABL-тирозинкиназы, за исключением T315I. Все 6 больных с этой мутацией оказались резистентными к дазатинибу.[71]

К настоящему времени опубликованы результаты применения дазатиниба при Ph+ ОЛЛ несколькими кооперированными группами. Так, итальянская группа GIMEMA опубликовала данные о лечении 34 больных от 24 до 76 лет (медиана возраста 54 года). Все больные получали дексаметазон, лечение которым начиналось за 7 дней до начала терапии дазатинибом и продолжалось затем вместе с дазатинибом до 31-го дня. Больные получали два интратекальных введения метотрексата, никакой другой химиотерапии не назначалось. У 19 больных определялся белок P190, у 15 — P210. У всех пациентов была достигнута полная гематологическая ремиссия. Только одному больному пришлось отменить дазатиниб из-за плохой переносимости. Срок наблюдения ко времени публикации не превышал 11 мес. Общая выживаемость в течение 10 мес. наблюдения составила 80,7 %. Наличие минимальной резидуальной болезни констатировано у больных с P190 на 43-й день лечения, у больных с P210 — на 84-й, что демонстрирует меньшую чувствительность к дазатинибу пациентов с P210-вариантом Ph. У 9 больных развился рецидив заболевания, медиана времени до рецидива — 72 дня от начала лечения. У 7 из 9 больных с рецидивом был транскрипт P210. Только у 2 больных с рецидивом сохранился первоначальный статус BCR-ABL-тирозинкиназы, у 7 больных обнаружены мутации, у 5 из них — T315I. Это исследование продемонстрировало высокую эффективность дазатиниба, но одновременно и выраженную нестабильность генома Ph-позитивных бластных клеток при Ph+ ОЛЛ, которая приводила к селекции не чувствительного к проводимой терапии клона.[72]

Высокая эффективность дазатиниба отмечена и европейской кооперативной группой при лечении 22 больных с медианой возраста 71 год (61–83 года). Все больные получали терапию, включавшую дексаметазон, винкристин,

аспарагиназу, метотрексат, цитарабин и 6-меркаптопурин. Дазатиниб назначался по 140 мг в день в течение всего периода индукции и по 100 мг в день попеременно с химиотерапией в течение периода консолидации и поддерживающей терапии. У 58 % больных помимо транслокации (9;22) (q34;q11) были другие хромосомные аберрации. Полная гематологическая ремиссия достигнута у 95,2 % пациентов, у 33 % — молекулярная ремиссия. Только у одного больного ко времени консолидации ремиссии диагностирован рецидив, у других рецидивов не было, но 7 больных умерли, чаще всего от инфекционных осложнений.[73]

Высокие результаты получены в MD Anderson Cancer Center при сочетании дазатиниба и Hyper-CVAD. Лечение получили 28 больных с медианой возраста 52 года (21–79 лет), у 5 из них в момент установления диагноза была диагностирована нейролейкемия. Больные получали дазатиниб 100 мг/сут первые 14 дней каждого цикла химиотерапии. После достижения полной ремиссии пациенты продолжали получать дазатиниб по 100 мг в день и ежемесячно винкристин и преднизолон на протяжении 2 лет ремиссии. В среднем больные получили по 6 циклов химиотерапии. После одного цикла указанной терапии у 26 (93 %) больных констатирована полная гематологическая ремиссия, у 21 (81 %) — полная цитогенетическая ремиссия. В среднем через 10 нед. от начала терапии у 50 % пациентов получена полная молекулярная ремиссия и у 18 % — большой молекулярный ответ. При медиане прослеженности, равной 10 мес., 21 пациент жив, 18 — в полной ремиссии. Основной причиной смерти были инфекционные осложнения. Рецидив развился у 5 больных, у 2 из них гематологическим признакам рецидива предшествовал молекулярный рецидив. У 4 больных с рецидивом обнаружены мутации BCR-ABL-тирозинкиназы, у 3 — T315I, у 1 — F359V.[74]

Помимо высокой эффективности дазатиниба в достижении ремиссии при Ph+ ОЛЛ его преимуществом перед другими ингибиторами тирозинкиназ является способность проникать через гематоэнцефалический барьер в количестве, достаточном для создания терапевтической концентрации. При исследовании на животных было показано, что в то время как иматиниб проникает через гематоэнцефалический барьер в количестве от 0,5 до 2 % его содержания в плазме, что не создает необходимой терапевтической концентрации в ликворе, дазатиниб определяется при исследовании ликвора в концентрации от 3,2 до 8,6 % его содержания в плазме.[75] Как показали наблюдения K. Porkka и соавт., у ряда больных Ph+ ОЛЛ с развитием нейролейкемии назначение дазатиниба позволило получить длительные ремиссии, иногда даже без дополнительного интратекального введения препаратов, применяемых в терапии нейролейкемии: из 11 больных, которые впервые получали дазатиниб в связи с нейролейкемией, у 7 был достигнут полный эффект, в т. ч. у 4, которые получали дазатиниб в виде монотерапии.[76]

Таким образом, имеющиеся в настоящее время результаты показывают, что в терапии Ph-позитивного ОЛЛ применение ингибиторов тирозинкиназ рационально сочетать с химиотерапией с начала лечения. После достижения первой клинико-гематологической ремиссии больным моложе 50 лет показана трансплантация стволовых кроветворных клеток, при отсутствии совместимого родственного донора — от неродственного совместимого донора или аутологичная трансплантация, если в результате проведенного лечения удалось добиться молекулярной ремиссии. После проведенной трансплантации во избежание рецидива заболевания больной должен принимать иматиниб или дазатиниб в течение 1,5–2 лет. Это не гарантирует выздоровления при данном варианте лейкоза, но позволяет продлить жизнь большинству пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *LeBeau M. M., Rowley J. D.* Heritable fragile sites in cancer. Nature 1984; 308: 607–8.

2. *Larson R. A.* Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. Semin. Hematol. 2006; 43: 126–33.

3. *Hochhaus A., Reiter A., Skladny H.* et al. A novel BCR-ABL fusion gene (e6a2) in a patient with Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia. Blood 1996; 88: 2236–40.

4. *Melo J. V.* The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. Blood 1996; 88: 2375–84.

5. *Pane F., Interieri M., Quintarelli C.* et al. Bcr-Abl genes and leukemic phenotype: from molecular mechanisms to clinical correlations. Oncogene 2002; 21: 8652–67.

6. *Chai S. K., Nichols G. L., Rothman P.* Constitute activation of JAKs and STATs in BCR-ABL-expressing cell lines and peripheral blood cells derived from leukemic patients. J. Immunol. 1997; 159: 4720–8.

7. *Tauchi T., Okabe S., Miyazawa K., Ohyashiki K.* The tetramerisation domain-independent Ras activation by BCR-ABL oncoprotein in hematopoietic cells. Int. J. Oncol. 1998; 12: 1269–76.

8. *Faderl S., Kantarjian H., Thomas D.* Outcome of Philadelphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia. Leuk. Lymph. 2000; 36: 263–73.

9. *Raanani P., Trachtenbrot L., Rechavi G.* et al. Philadelohia-Chromosome-Positive T-Lymphoblastic Leukemia: Acute Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia Blastic Crisis. Acta Haematol. 2005; 113: 181–4.

10. *Borowitz M. J., Chan J. K. C.* B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, 2008; 171.

11. *Wiersma S. R., Ortega J., Sobel E., Weinberg K. I.* Clinical importance of myeloid-antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. NEJM 1991; 324: 800–8.

12. *Putti M. C., Rondelli R., Cocito M. G.* et al. Exposition of Myeloid Marcers Lacks Prognostic Impact in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: Italien Experience in AIEOP-ALL 88–91 studies. Blood 1998; 92: 795–801.

13. *Paietta E., Li X., Richards S.* et al. Outcome in Philadelohia Chromosome Positive (Ph+) Adult ALL Patients may be more determined by CD25 expression than by Ph status per se. Blood 2008; 112: 533, abstract 1500.

14. *Wetzler M., Dodge R., Mrozek K.* et al. Additional cytogenetic abnormalities in adult with Philadelphia chromosome-positive chromosome. A study of the cancer and leukemia group B. Br. J. Haematol. 2004; 124: 275–88.

15. *Mitelman F., Yohnsson B., Martens F.* (eds.) Mitelman Database of aberrations in cancer, 2009: http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman.

16. *Iacobucci I., Ottoviani E., Astolfi A.* et al. High-resolution genomic profiling of Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) identified novel recurrent copy number variations involved in both pathogenesis and resistance to tyrosine kinase inhibitors. Blood 2007; 110: 75a, abstract 230.

17. *Hoelzer D., Thiel E., Loffler H.* et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988; 71: 123–31.

18. *Larson R. A., Dodge R. K., Burns C. P.* et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer and Leukemia Group Study 8811. Blood 1995; 85: 2025–37.

19. *Gokbuget N., Hoelzer D.* Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. ASH Educational Pr. Book Hematology, 2008; 133–41.

20. *Seibel N.* Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: Peak and Pitfalls. ASH Educational Pr. Book Hematology, 2008; 374–80.

21. *Hann Y., Vora A., Ricards S.* et al. Benefit of intensified treatment for all children with acute lymphoblastic leukemia: results from MRC UKALL XI and MRC ALL 97 randomised trials. Leukemia 2000; 14: 356–63.

22. *Chiang-Hou Pui, Sandlung J. T., Pei D.* et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. JAMA 2003; 290: 2001–7.

23. *Borowitz M. J., Chan J. K. C.* B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, 2008; 171–5.

24. *Dombret H., Gabort J., Boiron J. M.* et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia — results of the prospective multicenter LALA-94 trial. Blood 2002; 100: 2357–66.

25. *Brandeis J. M., Gupta V., Wells R. A.* et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia — evidence for a benefit of imatinib in BCR-ABL positive patients. Leuk. Res. 2005; 29: 1381–6.

26. *Gorbin A. S., Rosee P. L., Stoffregen E. P.* et al. Several Bcr-Abl kinase domain mutations associated with imatinib mesilate resistance remain sensitive to imatinib. Blood 2003; 101: 4611–4.

27. *Radish J. P.* Philadelphia chromosome — positive acute lymphoblastic leukemia. Hematol. Oncol. Clin. N. Am. 2001; 15: 21–36.

28. *Gleissner B., Gokbuget N., Bartram C. R.* et al. Leading prognostioc relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. Blood 2002; 99: 1536–43.

29. *Biondi A., Schrauder A., Valcecci M.-G.* et al. Impect of minimal residual disease (MRD) on prognosis in children with Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated in the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood 2008; 112: 537, abstract 1511.

30. *Kantarjian H. M., O'Brien S., Smith T. L.* et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymhocytic leukemia. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 547–61.

31. *Laport G. G., Alvarnas Jc., Palmer Y. M.* et al. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogenic

hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated body irradiation-etoposide regimen. Blood 2008; 112: 903–9.

32. *Hiroatsu I., Hiroshi S., Kenjiro K.* et al. Twenty Years Experience in allogenic Hematopoietic stem Cell Transplantation for Philadelphia-Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Nagoya. Blood Marrow Transpl. Gr. Int. J. Hematol. 2004; 79: 79–84.

33. *Yanada M., Naoe T., Iida H.* et al. Myeloablative allogenic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transpl. 2005; 36: 867–72.

34. *Arico M., Valsecchi M. G., Camitta B.* et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. New Engl. J. Med. 2000; 342: 998–1006.

35. *Arico M., Schrappe M., Hunger S.* et al. Clinical outcome of 640 children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. Blood 2008; 112: 213, abstract 568.

36. *Mizuta S., Yanada M., Sigiura I.* et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during first complete remission following imatinib combined chemotherapy in patients with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2008; 112: 176–7, abstract 462.

37. *Lombardo L. J., Lee F. Y., Chen P.* et al. Discovery of *N*-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-54825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. J. Med. Chem. 2004; 47: 6658–61.

38. *Tokarski J. S., Newitt J. A., Ying C. J.* et al. The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants. Cancer Res. 2006; 66: 5790–7.

39. *Fabian M. A., Biggs W. H., Treiber D. K.* et al. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. Nat. Biotechnol. 2005; 23: 329–36.

40. *Hu Y., Liu Y., Pelletier S.* et al. Requirement of Src kinases Lyn, Hck and Fgr for BCR-ABL1 induced B-lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia. Nat. Genet. 2004; 36: 453–61.

41. *Khorashad S., Wagner S., Marin D.* et al. Expression of hOCT1 predicts for achievement of CCyR in imatinib treated patients while the level of phospho-CRKL inhibition in CD34 positive cells seems to be of little prognostic value. Haematologica 2008; 1(50): 0127.

42. *Giannoudis A., Davis A., Lucas G. M.* et al. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter 1 (hOCT1): implication for the treatment of imatinib resistant chronic myeloid leukemia. Blood 2008; 112: 3348–54.

43. *Pfeifer H., Wassmann B., Hoffmann W.-K.* et al. Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with Philadelphia chromosome-positive acute leukemias treated with imatinib mesylate. Clin. Cancer Res. 2003; 9: 4574–81.

44. *Leis J. F., Stefan D. E., Curtin P. T.* et al. Low penetration of imatinib (STI571) into the CSF indicates the need for standard CNS prophylaxis in patients with CML lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome-positive ALL. Blood 2001; 98: 140a.

45. *Soverini S., Colarossi S., Gnani A.* Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA working party on chronic myeloid leukemia. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 7374–9.

46. *Martinelli G., Iacobucci I., Soverini S.* Imatinib resistance: the role of Bcr-Abl dependant and Bcr-Abl independent mechanisms in the loss of response to tyrosine kinase inhibitors. Hematology education 2008 — education program for the 13th congress of the European hematology association, 8–12.

47. *Nicolini F. E., Martinelli G., Kim D.-W.* et al. Epidemiological Study on Survival of Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients with T315I Mutation. Final Analysis. Blood 2008; 112: 76, abstract 188.

48. *Pfeifer H., Wassmann B., Pavlova A.* et al. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Blood 2007; 110: 727–34.

49. *Wassmann B., Pfeifer H., Scheuring U.* et al. Therapy with imatinib mesilate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Leukemia 2002; 16: 2358–65.

50. *Druker B. J., Sawyers C. L., Kantarjia H.* et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast krisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. New Engl. J. Med. 2001; 344: 1038–42.

51. *Ottmann O. G., Druker B. J., Sawyers C. L.* et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemia. Blood 2002; 100: 1965–71.

52. *Thomas D. A.* Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia: a new era of challenges. Hematology 2007; 435–43.

53. *Thomas D. A., Faderl S., Cortes J.* et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with Hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood 2004; 103: 4396–407.

54. *Thomas D. A., Kantarjian H. M., Cortes J.* et al. Outcome with the Hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen as frontline therapy for adult Philadelphia (Ph) positive acute lymphocytic leukemia (ALL). Blood 2006; 108: 87–8a, abstract 284.

55. *Thomas D. A., Kantarjian H., Cortes J.* et al. Outcome after frontline therapy with Hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen for adults with de novo or minimally treated Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2008; 112: 1008, abstract 2931.

56. *Lee K. H., Lee J. H., Choi S. J.* et al. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2005; 19: 1509–16.

57. *Yanada M., Takeuchi J., Sugiura I.* et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 460–6.

58. *Wassman B., Pfeifer H., Goekbuget N.* et al. Alternating versus concurrent schedule of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Blood 2006; 108: 1469–77.

59. *Delannoy A., Delabesse E., Lheritier V.* et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFRO9 study. Leukemia 2006; 20: 1526–32.

60. *Vignetti M., Fazi P., Cimino G.* et al. Imatinib plus steroids induced complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologische dell' Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. Blood 2007; 109: 2068–76.

61. *Ottmann O. G., Wassmann B., Pfeifer H.* et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Cancer 2007; 109: 2068–76.

62. *Burke M. J., Trotz B., Luo X.* et al. Allo-hematopoietic transplantation for Ph chromosome-positive ALL: impact of imatinib on relapse and survival. Bone Marrow Transpl. 2009; 43: 107–13.

63. *Shin H.-Y., Chung J. S., Cho G. I.* Imatinib interim therapy between chemotheraputic cycles and in vivo purging prior to autologous stem cell transplantation followed by maintenance therapy is a feasible treatment strategy in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transpl. 2005; 36: 917–8.

64. *Carpenter P. A., Snyder D. S., Flowers M. E. D.* et al. Prophylactics administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood 2007; 109: 2791–3.

65. *Fielding A. K., Richards S. M., Lazarus H. M.* et al. Does imatinib change the outcome in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults? Data from the UKALLXII/ECOG2993 study. Blood 2007; 110: 10a, abstract 8.

66. *Thomas D. A., Kantarjian H. M., Ravandi F.* et al. Long-Term Follow-Up after Frontline Therapy with the Hyper-CVAD and Imatinib Mesylate Regimen in Adults with Philadelphia (Ph) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 2007; 110: 10a–11a, abstract 9.

67. *Morra E., Michallet M., Steegmann J.* et al. Real Life Rates of Disease Monitoring in Clinical Practice in Europe. Blood 2007; 118(1): abstract 1959.

68. *Kantarjian H., Giles F., Wunderle L.* et al. Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia-positive ALL. New Engl. J. Med. 2006; 354: 2542–55.

69. *Larson R., Ottman O., Kantarjian H.* et al. A Phase II study of nilitinib, administered to imatinib resistant or intolerant patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in blast crisis (BC) or relapsed/refractory Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL). J. Clin. Oncol. 2007; 25: 18S.

70. *Talpaz M., Shah N. P., Kantarjian H.* et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. New Engl. J. Med. 2006; 354: 2531–41.

71. *Ottmann O., Dombret H., Martinelli G.* et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood 2007; 110: 2309–15.

72. *Foa R., Vitale A., Guarini A.* et al. Line treatment of adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. Final results of the GIMEMA LAL 1205 study. Blood 2008; 112: 119, abstract 305.

73. *Rousselot Ph., Cayuella G.-M., Recher Ch.* et al. Dasatinib (Sprycel) and Chemotherapy for first-line treatment in elderly patients with de novo Philadelphia positive ALL: results of the first 22 patients included in the EWALL-Ph-01 trial (on behalf of the European working group on adult ALL (EWALL). Blood 2008; 112: 1004, abstract 2920.

74. *Ravandi F., Thomas D., Kantarjian H.* et al. Phase II study of combination of hyper-CVAD with dasatinib in frontline therapy of patients with Philadelphia chromosome(Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 2008; 112: 1005, abstract 2921.

75. *Takayama N., Sato N., O'Brien S. G.* et al. Imatinib mesylate has limited activity against the central nervous system involvement of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia due to poor penetration into cerebrospinal fluid. Br. J. Haematol. 2002; 119: 106–8.

76. *Porkka K., Koskenvesa P., Lundan T.* et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome positive leukemia. Blood 2008; 112: 1005–12.

Благодарности

Автор выражает благодарность компании Bristol-Myers Squibb за чрезвычайно ценную информационную поддержку.

Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза

Л. С. Аль-Ради [1], *А. В. Пивник* [2]

РЕФЕРАТ

Применение аналогов пуринов изменило результаты лечения волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ), позволяя получить полные длительные ремиссии у большинства больных. Тем не менее минимальная резидуальная болезнь сохраняется у всех пациентов, и почти в 50 % случаев в течение 10-летнего периода наблюдения развивается рецидив заболевания. В настоящей работе приведены данные наблюдения за 160 больными ВКЛ со средней длительностью заболевания 5,8 года (от 1 года до 30 лет), перенесших спленэктомию и получивших лечение интерфероном-α (ИФ-α) и кладрибином. Выделена и охарактеризована группа больных ВКЛ молодого возраста (27–40 лет), составляющая 26 % пациентов в исследованной популяции. Показано преимущество последовательного применения короткого (3–4 мес.) курса ИФ-α и 1-недельного курса кладрибина, сочетающего высокую эффективность (88 % полных ремиссий) и безопасность (отсутствие агранулоцитоза) у всех больных ВКЛ. При анализе результатов долгосрочного наблюдения (12 лет) выявлена большая частота рецидивов при ВКЛ у пациентов моложе 45 лет (34 %) по сравнению с группой больных старше этого возраста (12 %). Выявленные различия в частоте рецидивов после терапии делают необходимым выделения больных ВКЛ молодого возраста в отдельную группу с разработкой дополнительного, продлевающего ремиссию лечения ритуксимабом.

Ключевые слова

волосатоклеточный лейкоз, кладрибин, ритуксимаб, молодой возраст.

Aspects of the course and treatment of hairy cell leukemia

L. S. Al-Radi [1], *A. V. Pivnic* [2]

SUMMARY

Introduction of new drugs such as purine analogs changed the management of hairy cell leukemia (HCL). These agents induce complete and durable responses in most of HCL patients. Nevertheless, minimal residual disease can be detected in complete remission after therapy, and about 50 % of patients relapse in 10 years follow-up. In current study we reviewed a series of 160 patients with HCL with median follow-up from diagnosis of 5.8 years (range 1–30 yrs), treated with splenectomy, α-interferon (IFN) and cladribine. There was 26 % of our HCL patients of young age (27–40 yrs). We have shown the advantage of sequentially treatment with a short course (3–4 months) of IFN and one course of cladribine, that combines high efficiency (88 % complete remissions) and safety (absence of agranulocytosis) in all the groups of HCL patients. During long-term follow-up (12 yrs) we find out an increased incidence of relapses in patient younger 45 yrs at the moment of diagnosis (34 %), than in older patients (12 %). The revealed differences in the relapses after cladribine treatment between these groups make with necessary the development of additional treatment for HCL patients younger 45 yrs by rituximab.

Keywords:

hairy cell leukemia, cladribine, rituximab, young age.

[1] Hematology Research Center, Moscow

[2] National Medical-Surgical Center N. I. Pirogova, Moscow

Контакты: alradi@blood.ru

Принято в печать: 25 мая 2009 г.

ВВЕДЕНИЕ

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — хроническое лимфопролиферативное заболевание, протекающее с вовлечением костного мозга и селезенки, проявляющееся цитопенией, спленомегалией и присутствием в крови и/или костном мозге клона лимфоидных клеток с особой морфологией и фенотипом. ВКЛ, выделенный в 1958 г. из хронического лимфолейкоза в отдельную нозологическую единицу в связи с особой клинико-лабораторной характеристикой и иной тактикой лечения,[1,2] характеризуется в настоящее время вполне хорошим прогнозом.[3,4] Эффективная и доступная схема терапии при своевременно поставленном диагнозе приводит у абсолютного большинства больных ВКЛ к стойкой многолетней ремиссии. В связи с этим общая продолжительность жизни правильно леченных больных в настоящее время сопоставима с продолжительностью жизни здоровой популяции.

Несвоевременность диагностики и неадекватность лечения отчасти связаны с относительной редкостью ВКЛ, составляющего примерно 2 %

[1] Гематологический научный центр РАМН, Москва

[2] Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва

всех лейкозов. Однако, несмотря на относительную редкость (1 случай на 150 000 населения в год), пациенты с ВКЛ регулярно встречаются в практике гематолога, причем в последние годы это заболевание все чаще диагностируется не только у лиц старшего возраста, но и у больных в возрасте моложе 40 лет. Иногда заболевание проявляется нетипично, например без лейкопении — так называемая вариантная форма ВКЛ,[5] что диктует необходимость тщательной дифференциальной диагностики со сходными лимфопролиферативными заболеваниями. Лабораторная диагностика ВКЛ базируется на выявлении в мазках крови и костного мозга атипичной популяции лимфоцитов — «волосатых клеток» (ВК) с характерной морфологией. В настоящее время главным диагностическим критерием ВКЛ считается особый иммунофенотип ВК — sIg+, CD19+, CD20+, CD5−, CD10−, с выраженной экспрессией CD22+, CD11c+, FMC7+ и умеренной экспрессией CD25+, CD103+. При этом следует учесть, что нет какого-то одного CD-маркера ВКЛ. Хотя экспрессия CD103 является высокоспецифичным признаком заболевания, известны редкие случаи CD103-негативного заболевания, а также случаи CD103-позитивных иных хронических лимфопролиферативных заболеваний.[6] Встречаются CD11c- и CD25-негативные случаи ВКЛ, особенно при вариантной форме заболевания.[7] Поэтому бывает необходимо дифференцировать ВКЛ от хронического лимфолейкоза и пролимфоцитарного лейкоза, лимфоцитомы селезенки, болезни Вальденстрема, апластической анемии, миелопролиферативных заболеваний, болезней печени.

Естественное течение болезни варьирует от доброкачественного, с медленным нарастанием проявлений заболевания в течение многих лет до быстрого прогрессирования с появлением симптомной цитопении, приводящей к гибели больных, в первую очередь, от инфекционных осложнений. Средняя продолжительность жизни больных ВКЛ без лечения составляет примерно 5 лет. Предпринимавшиеся ранее попытки моно- и полихимиотерапии различными цитостатиками были, в основном, неэффективны, а кортикостероидные гормоны лишь усугубляли частоту и тяжесть инфекционных осложнений. Терапия нецитостатическими препаратами — карбонатом лития, андрогенами, другими методами — трансфузиями лейкоконцентрата, лейкоферезом и т. п., также была неудачна,[8,9] и до 1980-х годов единственным успешным методом лечения являлась спленэктомия. Удаление селезенки быстро ликвидировало цитопению, но, к сожалению, лишь у некоторых больных на длительный срок, а у большинства — ненадолго, с неизбежным в дальнейшем прогрессированием заболевания.[10]

Переворот в лечении ВКЛ связан с применением с 1984 г. интерферона-α (ИФ-α),[11] позволившего получать в 5–10 % случаев полные ремиссии, а в 70 % — частичные, что существенно улучшило течение и прогноз ВКЛ.[12] Однако лечение ИФ-α должно было быть длительным, не менее года, и даже при этом прекращение лечения у большинства больных с полной ремиссией и у всех больных с частичной ремиссией вело к рецидиву заболевания и дальнейшей, зачастую пожизненной, терапии ИФ-α. Тем не менее, применение ИФ-α позволило увеличить продолжительность жизни больных ВКЛ: общая выживаемость за 6-летний период составила 83 %, а безрецидивная — 28 %.[13] Появление новой группы лекарственных средств — аналогов пурина: 2-дезоксикоформицина (DCF, пентостатин) и 2-хлордезоксиаденозина (2-CdA, кладрибин) — значительно улучшило результаты лечения ВКЛ и кардинально изменило течение заболевания, вернув больных к полноценной жизни. Применение пентостатина приводит к достижению от 56 до 89 % полных ремиссий, в т. ч. и в случаях неэффективности иной терапии.[14-16] Однако с учетом токсичности пентостатина (нейротоксичность, нефротоксичность, гепатотоксичность, развитие тяжелых инфекционных осложнений), а также в связи с несколько меньшей эффективностью по сравнению с 2-CdA, с 1990-х годов именно кладрибин стал препаратом выбора при лечении ВКЛ.

Результативность применения кладрибина при ВКЛ очень высока: частота полных ремиссий составляет более 85 %, а общая эффективность приближается к 100 %;[16] в то же время кладрибин, не обладая в применяемых дозах нейро-, нефро- и гепатотоксичностью, имеет гематологическую токсичность, в основном проявляющуюся глубокой и длительной нейтропенией. Несмотря на ошеломляющий эффект одного курса применения кладрибина, надежды на излечение ВКЛ все же не оправдались. В дальнейшем выяснилось, что даже в состоянии полной клинико-гематологической ремиссии после лечения аналогами пурина у всех больных сохранялся минимальный клон опухолевых клеток в костном мозге, поэтому примерно у 25 % больных при 5-летнем и почти у 50 % больных при 10-летнем наблюдении регистрируется рецидив заболевания.[16-18] Для лечения рефрактерного или рецидивирующего ВКЛ в последнее десятилетие используют препарат моноклонального антитела анти-CD20 (ритуксимаб) или иммунотоксинов анти-CD22 (BL-22) и анти-CD25 (LMB-2).[19-21] Подводя итоги достижений последних 25 лет, H. M. Golomb перечисляет в качестве эффективных препаратов ИФ-α, пентостатин, кладрибин, ритуксимаб и предлагает начинать терапию ВКЛ курсом кладрибина, переходя в случае неудачи последовательно к пентостатину, ритуксимабу или, в последнюю очередь, ИФ-α.[22]

Несмотря на достаточный опыт лечения ВКЛ, наблюдений за большими группами больных ВКЛ в нашей стране немного. Систематизировались результаты применения спленэктомии и ИФ-α,[3,24] однако отсутствие длительных наблюдений за больными, получавшими лечение кладрибином, оставляло до настоящего времени нерешенным вопрос об оптимальной последовательности отдельных этапов терапии для получения стойкого длительного эффекта с минимизацией побочных действий. Мы наблюдаем за представительной для такого редкого заболевания группой из 160 больных более 10 лет, что дало возможность выявить некоторые особенности течения болезни и рассмотреть оптимальную в настоящее время тактику лечения ВКЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. С 1995 по 2007 г. мы наблюдали 160 больных с верифицированным диагнозом ВКЛ в возрасте от 27 до 81 года (медиана 49 лет). В числе этих больных было 103 мужчины и 57 женщин (М/Ж = 1,8:1). Среди них 41 (26 %) пациент были молодого возраста — от 27 до 40 лет (медиана 35 лет). У 118 (74 %) больных была выявлена типичная форма ВКЛ, у 42 (26 %) — диагностирована вариантная форма ВКЛ. Давность заболевания в среднем составила 5,8 года (от 1 года до 30 лет).

Диагностика. Диагноз ВКЛ устанавливали на основании общепринятых критериев с исследованием костного мозга и проведением иммунофенотипического анализа у большинства больных.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Поскольку ВКЛ является хроническим, в абсолютном большинстве случаев медленно прогрессирующим заболеванием, его начало часто остается незамеченным, а у 25 % пациентов болезнь длительно протекает бессимптомно и

обнаруживается случайно.[25,26] Как известно, клинические симптомы ВКЛ неспецифичны и связаны с проявлениями характерной для этой болезни панцитопении (или одно-/двухростковой цитопении) и спленомегалии.[27-29] Лимфатические узлы редко бывают увеличены (чаще при вариантной форме), почти всегда это не периферические, а единичные внутри- и забрюшинные, в воротах печени и селезенки. Тем не менее при компьютерной томографии увеличение абдоминальных лимфоузлов выявляют примерно в 25 % случаев заболевания.[30,31] Грозным проявлением ВКЛ у 70 % больных являются инфекционно-воспалительные осложнения, которые становятся основной причиной смерти.[32,33] Подобное учащение инфекций различной локализации связано с развивающейся у больных нейтропенией и моноцитопенией.[34]

В нашем наблюдении лейкопения была выявлена у 74 % пациентов, а у 26 % — количество лейкоцитов было нормальным или повышенным, с разбросом значений от 4×10^9/л до 36×10^9/л (медиана $11{,}5 \times 10^9$/л). Таким образом, даже если полагать, что у некоторых больных лейкопения еще «не успела» развиться, вариантная форма ВКЛ встречалась не так редко — как считается, более чем в 20 % случаев. У 80 % пациентов была анемия, однако большинство больных были к ней адаптированы, трансфузии эритроцитов понадобились лишь в 15 % случаев. Тромбоцитопения нами отмечена у 96 % пациентов, однако глубокой ($< 50 \times 10^9$/л) она была только в $^1/_3$ случаев, при этом геморрагический синдром наблюдался еще реже — лишь у 18 % больных и редко требовал применения трансфузий тромбомассы. Спленомегалия была почти у всех пациентов — в 98 % случаев при типичной и в 93 % случаев при вариантной форме заболевания. Размер селезенки варьировал, но значительное (> 20 см) увеличение чаще отмечалось при вариантной форме заболевания, чем типичной (57 и 39 % соответственно). Абдоминальная лимфаденопатия также чаще выявлялась у больных с вариантной, а не типичной формой ВКЛ (33 и 9 % соответственно), однако только у двух больных (оба молодого возраста) лимфоузлы были значительно увеличены и образовывали конгломераты до 120×70 мм. У 40 % больных возникли различные инфекционно-воспалительные осложнения (табл. 1).

Таблица 1. Инфекционно-воспалительные осложнения у больных ВКЛ

Инфекционно-воспалительные осложнения	Количество случаев (%), $n = 64^*$
Флегмона, абсцесс	16 (25)
ОРВИ	12 (18)
Пневмония	10 (17)
Сепсис	7 (12)
Синусит	7 (12)
Парапроктит	4 (7)
Герпес	4 (7)
Туберкулез	4 (6)
Отит	2 (3)
Бурсит	3 (5)
Флегмонозный аппендицит	1 (2)

* У некоторых больных отмечено более одного инфекционно-воспалительного осложнения.

Наиболее часто течение ВКЛ осложняли абсцессы (в т. ч. межмышечные) и флегмоны подкожной клетчатки, респираторные инфекции. У 12 % пациентов инфекционный процесс приобрел генерализованное септическое течение, что привело к летальному исходу в 6 % случаев. Следует учесть, что отсутствие лейкопении (вариантная форма ВКЛ) не влечет за собой отсутствие риска инфекционных осложнений — процент тяжелых, угрожающих жизни инфекций и связанная с ними летальность одинаковы при обеих формах заболевания. Нередко эти осложнения возникают на начальном этапе терапии ИФ-α, поэтому необходима особая бдительность в отношении гипертермии у этих больных для своевременного назначения адекватной антибактериальной терапии.

При проведении диагностических тестов в исследованной нами популяции больных ВКЛ были получены интересные данные о фенотипе лимфоцитов и моноклональной секреции.

Иммунофенотипическое исследование лимфоцитов. Мы проводили иммунофенотипирование у 100 больных ВКЛ, окончательный анализ иммунофенотипа ВК представлен на основании исследования 75 случаев, где определяли максимально полный набор CD-антигенов и указывали степень их экспрессии (табл. 2).

Таблица 2. Иммунофенотип лимфоцитов при разных формах ВКЛ

Маркер	ВКЛ			
	Всего	Типичная форма	Вариантная форма	В молодом возрасте (≤ 40 лет)
slg	67/68	40/40	27/28	21/21
κ	36 %	35 %	36 %	40 %
λ	63 %	65 %	61 %	60 %
κ/λ	0,57	0,54	0,59	0,67
CD22	73/73, 100 %	45/45, 100 %	28/28, 100 %	23/23, 100 %
FMC7	35/38, 92 %	19/21, 90 %	16/17, 94 %	11/12, 92 %
CD11c	72/72, 100 %	44/44, 100 %	28/28, 100 %	22/22, 100 %
CD25	66/71, 93 %	42/43, 98 %	24/28, 86 %	22/23, 96 %
CD103	38/38, 100 %	23/23, 100 %	15/15, 100 %	13/13, 100 %
HC2	32/32, 100 %	20/20, 100 %	12/12, 100 %	11/11, 100 %
CD23	7/64, 11 %	4/39, 10 %	3/25, 12 %	5/19, 26 %
CD10	7/43, 16 %	2/25, 8 %	5/18, 28 %	3/12, 25 %
CD5	2/69, 3 %	0/41, 0 %	2/28, 7 %	0/23, 0 %

Считается, что при вариантной форме ВКЛ экспрессия характерных для типичной формы болезни маркеров — CD11c, CD25 и CD103 — в большинстве случаев снижена или отсутствует,[7] однако мы не выявили такой закономерности: в нашем наблюдении лимфоциты как при типичной, так и при вариантной форме болезни экспрессировали эти маркеры в абсолютном большинстве случаев. В то же время сильной экспрессии CD25 не было выявлено ни в одном случае вариантной формы ВКЛ, умеренная степень экспрессии была характерна для молодых пациентов, а слабая — для больных старшего возраста. Вероятнее всего, именно с разным возрастным составом отчасти связана разница в определении CD25 — в нашем случае средний возраст больных с вариантной формой ВКЛ оказался гораздо меньше, чем у зарубежных авторов (и, соответственно, выше доля молодых больных). Кроме того, неясно, учитывалась ли зарубежными авторами степень экспрессии, возможно, они исключали случаи со слабой степенью экспрессии CD25. Как видно из данных табл. 2, в исследованной нами группе больных частота выявления характерных для ВКЛ CD-маркеров совпадала при типичной и вариантной формах ВКЛ независимо от возраста. Различия характеризовались лишь небольшим и статистически недостоверным снижением частоты экспрессии антигена CD25 при вариантной форме ВКЛ, выявляемой в основном у больных старшей возрастной группы. С другой стороны, у 25 % пациентов мы обнаружили некоторые аберрации фенотипа, заключавшиеся в экспрессии (чаще слабой) дифференциально-диагностических антигенов, свойственных другим хроническим лимфопролиферативным процессам — CD23, CD10 и CD5, причем частота выявления этих «аномальных» для ВКЛ антигенов различалась в зависимости от формы болезни (типичная или вариантная)

и возраста больного на момент возникновения заболевания. Так, было отмечено увеличение частоты выявления CD10+ при вариантной форме ВКЛ и CD23+ у пациентов молодого возраста независимо от формы болезни. Экспрессия антигена CD5 была редкой и выявлена лишь у 2 больных старшего возраста с типичной формой ВКЛ.

Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи. Секреция парапротеина не характерна для классического ВКЛ, тем не менее у 16–30 % пациентов обнаруживают поли- или моноклональную гаммапатию.[35,36] Показано, что иногда моноклональный иммуноглобулин продуцируют не ВК.[37] Частота моноклональной секреции при разных формах ВКЛ и в разном возрасте не изучена. При проведении иммунохимического исследования у 72 наших больных ВКЛ в 40 % случаев была обнаружена поликлональная гаммапатия, а у 8 (11 %) пациентов секреция была моноклональной. У 3 больных был выявлен моноклональный IgG в сыворотке крови, у 5 — секреция белка Бенс-Джонса (BJ) в моче. Почти все случаи моноклональной секреции отмечены у больных старшего возраста. Несмотря на то что моноклональную секрецию в процентном отношении мы чаще обнаруживали при вариантной форме ВКЛ, эти различия не были статистически достоверны. Вероятно, наличие моноклональной секреции не имеет сколько-нибудь существенного значения для прогноза заболевания. Во всяком случае, никаких отличий в течении заболевания, ответе на терапию и продолжительности ремиссии у больных с моноклональной секрецией мы не выявили. Кроме того, большинство случаев моноклональной секреции приходилось на старшую возрастную группу, где известно увеличение частоты незначительной секреции парапротеина вне связи с конкретным заболеванием. Однако секреция белка BJ крайне редко является маркером неопухолевой секреции. То, что в 5 из 8 случаев секреции был выявлен белок BJ, к тому же в 4 случаях совпадающий с типом легкой цепи ВК, заставляет предполагать связь секреции с основным заболеванием. Сохраняющаяся секреция белка BJ в полной клинико-гематологической ремиссии ВКЛ может, таким образом, служить проявлением минимальной остаточной болезни.

ВКЛ в молодом возрасте

Известно, что ВКЛ в большинстве случаев выявляют у людей европейской расы старшего возраста, преимущественно мужского пола. Тем неожиданнее было обнаружить, что среди наблюдаемых нами пациентов с ВКЛ при среднем возрасте заболевших 49 лет (диапазон от 27 до 81 года) 26 % больных были в возрасте до 40 лет (медиана 35 лет). В связи с отсутствием в литературе, за исключением описания отдельных случаев, систематизированных данных о ВКЛ в молодом возрасте, нам было интересно сравнить основные характеристики заболевания в разном возрасте. Оказалось, что среди наших пациентов вариантная форма болезни в молодом возрасте встречалась чаще, чем в старшем (34 и 23 % случаев соответственно), и преимущественно у мужчин (М/Ж = 3,7:1). При типичной форме заболевания в молодом возрасте соотношение мужчин и женщин было практически таким же, как и в старшей возрастной группе (М/Ж = 1,7:1). Клинические проявления ВКЛ в молодом возрасте характеризовались обычной частотой выявления цитопении и спленомегалии при достоверно большей частоте абдоминальной лимфаденопатии — у 32 % больных. Причем, если в старшем возрасте абдоминальная лимфаденопатия была умеренной, то у больных молодого возраста мы встречали значительное увеличение абдоминальных лимфоузлов в виде крупных конгломератов. У одного молодого пациента мы наблюдали специфическую инфильтрацию ткани легкого, доказанную гистологическим исследованием биоптата легкого и исчезнувшую в процессе терапии. Разнообразные инфекции с тяжелым течением (флегмона, абсцессы, парапроктит, туберкулез, сепсис) осложняли дебют ВКЛ почти у 50 % больных этой группы и наблюдались также при неэффективности терапии, являясь основной причиной смерти. При сравнении фенотипа ВК оказалось, что у больных ВКЛ молодого возраста представлены все CD-маркеры, свойственные этому заболеванию в старшем возрасте. Фенотипические отличия заключались в степени экспрессии антигенов, а также в большей частоте выявления аберрантного фенотипа CD25–, или CD23+, или CD10+. Несмотря на отсутствие значительных отличий в клинических проявлениях, целесообразность выделения ВКЛ у больных молодого возраста в отдельную форму была обоснована, как оказалось позже, анализом результатов лечения, а именно продолжительностью ремиссии и частотой развития рецидива после успешной терапии заболевания.

Вариантная форма ВКЛ

Вариантная форма ВКЛ впервые выделена в 1980 г. J. Cawley и соавт., ее также упоминали другие авторы под названием «пролимфоцитарный вариант ВКЛ».[38] Эта форма заболевания встречается редко, составляя, по данным E. Matutes и соавт., около 10 %,[39] по другим — до 25 % ВКЛ.[40] Вариантная форма ВКЛ устанавливается по отсутствию лейкопении — уровень лейкоцитов нормальный ($4–10 \times 10^9$/л) или повышен ($> 10 \times 10^9$/л), чаще незначительно. В литературе приводятся и другие особенности вариантной формы: средний возраст пациентов выше — около 70 лет (48–92), частота заболевания почти одинакова у мужчин и женщин (М/Ж = 1,6:1). В середине 1990-х годов в Японии была выявлена особая форма, так называемый японский вариант ВКЛ, также протекающий без лейкопении. Для японского варианта ВКЛ характерны более пожилой возраст заболевших с преобладанием женщин, более высокий уровень лейкоцитов, менее выраженный фиброз костного мозга, часто отрицательный тест на TRAP и слабая экспрессия или отсутствие типичных CD-маркеров.[41–43]

Клинические проявления и морфология ВК вариантной формы сходны с таковыми при типичной форме заболевания. По нашему опыту, вариантная форма встречалась у каждого четвертого больного ВКЛ. В нашей популяции пациентов вариантная форма ВКЛ наблюдалась чаще среди женщин (32 %), чем мужчин (23 %). Ряд параметров у наших пациентов отличается от приведенных в литературе данных о больных с вариантной формой. Следует учесть, что в связи с редкостью выявления вариантная форма ВКЛ описывается в виде единичных наблюдений. Наиболее крупный обзор, охватывающий 52 пациента, принадлежит E. Matutes.[7] С его результатами мы и проводили сравнение. Для наглядности сравнения клинико-лабораторных характеристик вариантной формы ВКЛ мы приводим их в табл. 3.

Критерий вариантной формы ВКЛ — отсутствие лейкопении. При сравнении видно, что в нашей популяции преобладали больные с нормальным уровнем лейкоцитов (60 %), в то время как в исследовании E. Matutes у 90 % пациентов был лейкоцитоз. Средний возраст больных в этой группе в нашем исследовании оказался гораздо меньше (46 *vs* 71 год) при сходном соотношении мужчин и женщин (1,3:1 *vs* 1,6:1). В целом мы отмечали большую частоту вариантной формы — 26 *vs* 10 %. Среди признаков заболевания у наших пациентов этой группы в 2 раза чаще наблюдали лимфаденопатию (33 *vs* 15 %) и сочетание анемии с тромбоцитопенией ($> {}^2/_3$ *vs* ${}^1/_3$ случаев). При анализе результатов иммунофенотипирования мы не выявили, в отличие от зарубежных

Таблица 3. Сравнение данных литературы и собственных данных при вариантной форме ВКЛ

Признак	Данные литературы (E. Matutes, 2003 г., *n* = 52)	Собственные данные (2007 г., *n* = 42)
Частота выявления, %	10	26
М/Ж	1,6:1	1,3:1
Медиана возраста (диапазон), годы	71 (48–92)	46 (27–81)
Спленомегалия, %	85	93
	у большинства > +10 см	57 % > 20 × 6 см
Гепатомегалия	< $^1/_3$ пациентов	< $^1/_3$ пациентов
Лимфаденопатия, %	15	33
Лейкоциты медиана (диапазон), × 10^9/л	34 (4–346)	11 (5–36)
	> 10 — у 90 %	> 10 — у 40 %
	4–10 — у 10 %	5–10 — у 60 %
ВК в крови, %	20–95	15–90
Моноцитопения	Отсутствует	Отсутствует — 24 %, присутствует — 76 %
Анемия + тромбоцитопения	$^1/_3$ больных	> $^2/_3$ больных (74 %)
Инфильтрация костного мозга	Меньше, чем при типичном ВКЛ	НО
Стерный пунктат	«Сухой» пунктат реже, чем при типичном ВКЛ	НО
Фенотип лимфоцитов		
CD25, %	6	86 ($p < 0,0001$)
CD103, %	60	100 ($p < 0,005$)
CD11c, %	87	100 ($p < 0,001$)
HC2, %	7	100 ($p < 0,0001$)
CD10, %	15	22 ($p = 0,27$)
CD23, %	3	12 ($p = 0,17$)
CD5, %	0	7 ($p < 0,005$)
κ, %	43	36
λ, %	57	61
κ/λ	0,75	0,6
Моноклональная секреция	НО	22 %

НО — не оценивали.

авторов, отсутствия экспрессии антигенов CD25 и HC2, а также снижения частоты CD103 и CD11c в большинстве случаев вариантой формы ВКЛ. Однако мы обнаружили статистически достоверное увеличение случаев фенотипа с аберрациями — отсутствием CD25 или наличием одного из нетипичных для ВКЛ маркеров CD23 либо CD10. Довольно часто (22 % случаев) мы находили у больных с вариантной формой ВКЛ моноклональную гаммапатию. Забегая вперед, следует отметить, что мы не отметили и худшего ответа на терапию у больных с вариантной формой в отличие от зарубежных литературных данных. Возможно, выявленные в нашей популяции больных отличия характеристик вариантной формы ВКЛ могут быть связаны с этническими особенностями населения нашей страны (по аналогии с японским вариантом ВКЛ, выявляемым только среди японцев).

На долю вариантной формы приходится, по-видимому, наибольший процент диагностических трудностей, когда эта форма ВКЛ ошибочно принимается за хронический лимфолейкоз или лимфому. В качестве иллюстрации можно привести случай больной Г.З.Я., 85 лет, которую наблюдали с 2003 г. в различных гематологических учреждениях с диагнозом хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). Проявлением заболевания служил абсолютный лимфоцитоз до 85 % при нормальном уровне лейкоцитов, анемия — 80 г/л, тромбоцитопения — 50–90 × 10^9/л, спленомегалия — 17 × 6 см. Поводом для повторных обращений служил анемический синдром, по поводу которого больной неоднократно проводились трансфузии эритроцитов. Специфической терапии не применяли в связи с отсутствием лейкоцитоза и увеличения лимфоузлов, однако из-за нарастающей потребности в трансфузиях эритроцитов в 2006 г. больной была предложена химиотерапия. До начала планируемой химиотерапии, в октябре 2006 г. пациентка была направлена на обследование в клинику ГНЦ РАМН. Наши исследования подтвердили наличие изолированной спленомегалии (18 × 6 см), двухростковой цитопении с гемоглобином 74 г/л и тромбоцитопенией 40 × 10^9/л, при количестве лейкоцитов 9,5 × 10^9/л, с лимфоцитозом 90 %. При этом впервые было обращено внимание на «ворсинчатую» морфологию части лимфоцитов и проведены дополнительные исследования. Так, мы обнаружили резко положительную тартрат-устойчивую кислую фосфатазу в 52 % клеток, а иммунофенотипирование выявило, что 70 % лимфоцитов представлены клоном В-лимфоцитов с фенотипом CD19+, CD20++, CD22++, CD5−, CD10−, CD23−, CD43−, CD25+, CD103+, CD11c+, FMC7+, анти-ВКЛ+, что позволило окончательно установить диагноз вариантной формы волосатоклеточного лейкоза. После уточнения диагноза мы провели больной амбулаторно терапию ИФ-α в течение 3 мес. с последующим 1-недельным курсом химиотерапии кладрибином, в результате чего была достигнута полная ремиссия с нормализацией всех показателей гемограммы и размера селезенки. В настоящее время пациентка наблюдается без лечения в течение 2 лет, ремиссия сохраняется.

Анализируя причины диагностической ошибки, едва не повлекшей за собой неверную тактику лечения, становится понятно, что врачей не насторожило отсутствие увеличения лимфоузлов при наличии спленомегалии, а основным источником ошибочного диагноза ХЛЛ стало отсутствие иммунофенотипического исследования лимфоцитов. Следует сказать, что внимательное изучение мазков крови с оценкой морфологии клеток могло бы в самом начале направить мысль гематолога в правильное русло, т. к. «ворсинчатые» лимфоциты присутствовали в крови в достаточном количестве. Мы подчас сталкиваемся с ошибками подобного рода с более драматичными последствиями.

Так, у больной Д.М.А., 39 лет, на основании лимфоцитоза и спленомегалии ранее был ошибочно установлен диагноз лимфосаркомы с поражением селезенки и костного мозга и проведено несколько курсов агрессивной полихимиотерапии. Затем в связи с отсутствием эффекта врачами было запланировано применение высокодозной терапии с ауто-

трансплантацией костного мозга. Исследование морфологии лимфоцитов в мазках крови в сочетании с типичной клинической картиной позволило нам заподозрить, а последующим цитохимическим и фенотипическим анализом — подтвердить диагноз ВКЛ и добиться амбулаторным применением ИФ-α и кладрибина полной ремиссии, которая сохраняется уже 3 года. Необходимо помнить и о том, что возможно сочетание ВКЛ с другим гемобластозом. Среди наших пациентов есть больной с сочетанием ВКЛ и ХЛЛ, пациент с ВКЛ и хроническим миелолейкозом. Только полноценное исследование позволяет во всех подобных случаях установить правильный диагноз и назначить адекватное лечение.

ЛЕЧЕНИЕ

Большинство пациентов попадает в поле зрения гематолога в развернутой фазе болезни, требующей назначения терапии. Среди наших больных только 14 находились под наблюдением без терапии от 1 до 6 лет (медиана 3 года) с последующим назначением лечения в связи с прогрессированием заболевания. Абсолютными показаниями к началу лечения являются выраженная или нарастающая цитопения, симптомная или массивная спленомегалия, присоединение инфекций.[44]

Получали химиотерапию или кортикостероидные препараты до поступления к нам 19 (13 %) пациентов, чаще это были больные с ошибочным диагнозом лимфомы (в основном, при вариантной форме ВКЛ). Эффекта от этих видов лечения не было, лишь у одного больного 40 лет с типичной формой ВКЛ длительное (в течение года) применение винкристина и преднизолона привело к полной ремиссии, продолжавшейся 18 лет, после чего развился рецидив заболевания.

Мы применяли для лечения больных ВКЛ спленэктомию, ИФ-α и кладрибин. Анализ результатов лечения и выводы приведены ниже.

Спленэктомия

Известно, что удаление селезенки приводит к быстрому улучшению гемограммы практически у всех больных, однако у большинства затем вновь возникает симптомная цитопения, требующая лечения.[10] Тем не менее у некоторых пациентов спленэктомия может приводить к исчезновению признаков заболевания на долгие годы и даже десятилетия. Теперь этот метод вытеснен современными эффективными лекарственными средствами, но необходимость в нем иногда сохраняется. В основном, к операции приходится прибегать в тех немногочисленных случаях, когда глубокая цитопения значительно усиливается на фоне лечения препаратами ИФ-α и осложняется рецидивирующими инфекциями и геморрагическим синдромом. В этом случае спленэктомия обусловливает быстрое улучшение показателей крови и позволяет проводить дальнейшую терапию.

При ретроспективном анализе результатов спленэктомии у 30 больных мы обнаружили, что только у 6 (20 %) из них после спленэктомии сохранялась многолетняя стойкая ремиссия длительностью от 10 до 24 лет (медиана 14 лет). Остальным больным после спленэктомии требовалось продолжение лечения. Эффект спленэктомии не зависел от формы ВКЛ и возраста, однако был связан с тем, выполнялась ли спленэктомия в дебюте болезни или при рецидиве и прогрессировании. Стойкая многолетняя ремиссия была достигнута у $^1/_3$ больных, прооперированных на раннем этапе заболевания в качестве первой линии лечения, в то время как в рецидиве заболевания стойких ремиссий получено не было. Поэтому после удаления селезенки на ранних этапах болезни оправдана выжидательная тактика в течение 2–3 мес. для выяснения необходимости последующей терапии.

Интерферон-α

До внедрения в терапию ВКЛ аналогов пуринов ИФ-α был единственным эффективным лекарственным средством для лечения этого заболевания. Общая эффективность терапии ИФ-α составляет 70–80 %, хотя большинство достигнутых ремиссий — частичные, а курс лечения длительный.[40,45] Основными побочными эффектами являются гриппоподобный синдром (преимущественно в начале лечения), утомляемость, артралгия и миалгия, аутоиммунные осложнения (миозит, дерматит, гепатит). Многочисленными исследованиями установлено, что оптимальный режим применения ИФ-α при ВКЛ — 3 000 000 ЕД ежедневно или через день, после 6–12 нед. такой терапии у большинства больных наблюдается улучшение картины крови и сокращение размеров селезенки. Ранее полагалось проводить терапию ИФ-α длительно — не менее года, а если полная ремиссия не достигалась, то лечение продолжалось годами. В настоящее время в таком длительном лечении нет необходимости: 1-недельный курс применения кладрибина после короткого курса ИФ-α позволяет в абсолютном большинстве случаев достичь длительной полной ремиссии. Пионерами использования препаратов ИФ-α при ВКЛ в нашей стране стали М. А. Волкова и С. В. Лепков.

Мы применили ИФ-α у 148 пациентов с ВКЛ (109 — с типичной формой заболевания и 39 — с вариантной), при этом 40 из них были молодого возраста. При сравнении эффективности применения ИФ-α при разных вариантах заболевания мы не обнаружили отличий в частоте достигаемых полных (ПР) и частичных ремиссий (ЧР) при типичной и вариантной формах ВКЛ: 25 и 26 % ПР, 63 и 66 % ЧР соответственно. В то же время у больных ВКЛ молодого возраста частота достижения ПР была ниже (19 %), и результатом применения ИФ-α у них достоверно чаще было только улучшение гематологических показателей, не достигающее критериев ремиссии. Большинству пациентов с ВКЛ требовалось проведение постоянной терапии ИФ-α для поддержания ремиссии, т. к. после отмены ИФ-α ремиссия была стойкой только у 10 (10 %) больных с типичной формой ВКЛ и у 2 (5 %) — с вариантной, а сохраняется до настоящего времени лишь у 3 и 1 пациентов соответственно. В связи с этим большинству больных в дальнейшем проводился курс химиотерапии кладрибином.

Кладрибин

С 1990-х годов прошлого века публикуются результаты успешного применения кладрибина в дозе 0,1 мг/кг/сут в виде постоянной внутривенной инфузии в течение последовательных 7 дней.[46] Позднее было показано, что 0,14 мг/кг/сут 2-часовая инфузия в течение 5 дней также эффективна.[47] Препарат оказался одинаково успешным как у больных с впервые установленным ВКЛ, так и у пациентов, уже получавших какое-либо лечение (спленэктомия, ИФ-α, пентостатин). Применение этого препарата не сопровождается свойственной цитостатикам токсичностью, в частности не отмечено тошноты и рвоты, алопеции, кардио-, гепато-, нефро- и нейротоксичности, лишь иногда возникает повышение температуры тела без признаков инфекции, связанное с цитолизом. Коррекция дозы препарата необходима только при снижении функции почек. При проведении терапии следует ориентироваться на клиренс креатинина. Основное осложнение лечения кладрибином — миелотоксический эффект, выражающийся длительным агранулоцитозом, и длительная глубокая иммуносупрессия с понижением уровня CD4+ лимфоцитов. Долгосрочное наблюдение за больными ВКЛ после курса терапии кладрибином показало общую 5-летнюю выживаемость более 90 %, с безрецидивной

5-летней выживаемостью около 80 %.[48] Рецидивы после одного курса кладрибина в течение 5-летнего срока наблюдения составили 20–33 %, а за 10 лет — до 48 %.[16,48]

С 1995 по 2007 г. мы применили кладрибин у 120 больных ВКЛ (88 — с типичной формой заболевания и 32 — с вариантной), при этом у 36 из них заболевание возникло в молодом возрасте (27–40 лет, медиана 35 лет). Число ПР и ЧР составило соответственно 90 и 10 % при типичном ВКЛ, 86 и 11 % — при вариантной форме болезни. Таким образом, мы не выявили отличий в эффективности применения кладрибина при разных формах ВКЛ. Тем не менее частота развития рецидива после успешного лечения в выделенных группах различалась. Так, несмотря на одинаковую непосредственную эффективность применения кладрибина, частота развития рецидива в группе больных моложе 45 лет оказалась достоверно выше, чем в группе старшего возраста. При сравнении общей и безрецидивной выживаемости у всех пациентов, получавших терапию ИФ-α и кладрибином, мы отметили одинаковую общую, но разную безрецидивную выживаемость (рис. 1).

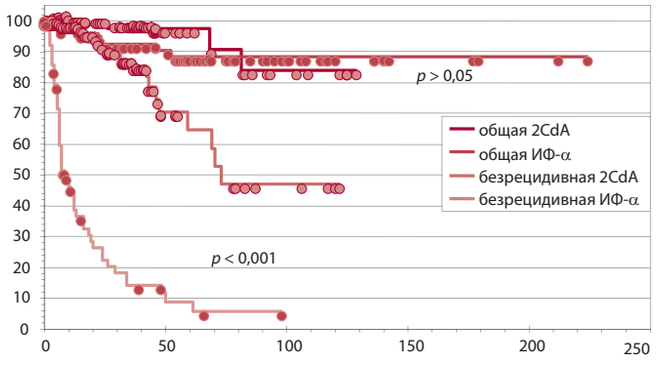

Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость больных ВКЛ при терапии интерфероном-α и кладрибином

Как и ожидалось, частота безрецидивной выживаемости на фоне применения кладрибина была значительно выше и почти 50 % больных продолжают находиться в первой ремиссии через 10 лет после завершения одного курса терапии кладрибином.

В своей работе мы применяли кладрибин разных производителей (Леустатин, Ortho Biotech и Janssen Cilag; Биодрибин, «Биотон»; Лейкладин, «Белмедпрепараты»; Веро-кладрибин, «Верофарм»), различий в переносимости и эффективности препаратов нами не отмечено. Препарат отечественного производства веро-кладрибин — аналог кладрибина, изготовляемый из субстанции зарубежного производства в России. Веро-кладрибин в рамках клинических испытаний мы начали использовать с мая 2005 г. и к декабрю 2007 г. применили у 51 пациента ВКЛ. В этой группе больных было 29 мужчин и 22 женщины в возрасте от 27 до 83 лет (М/Ж = 1,3:1, медиана возраста 52 года). У 10 (20 %) больных была вариантная форма заболевания. У 8 больных был рецидив после предыдущего курса 2-CdA другого производства. Режим применения веро-кладрибина соответствовал одному из общепринятых: один курс внутривенной 2-часовой инфузии в дозе 0,1 мг/кг/сут в течение 7 последовательных дней. Каких-либо отличий в переносимости и эффективности веро-кладрибина по сравнению с использованными ранее аналогами мы не выявили. У всех пациентов был достигнут эффект — нормализация показателей крови с отсутствием лимфоцитоза и ВК в крови, у большинства больных нормализовался размер селезенки, лишь у 5 пациентов сохранялась остаточная незначительная спленомегалия до 14 × 5 см. Небольшая остаточная инфильтрация в костном мозге через 6–12 мес. после терапии была отмечена у 7 пациентов. ПР была получена у 80 % больных, а ЧР — у 20 %. К апрелю 2009 г. рецидивы возникли у 7 (14 %) получавших веро-кладрибин, при этом у 5 пациентов в ремиссии было остаточное вовлечение костного мозга, а у 3 — остаточная спленомегалия. Таким образом, веро-кладрибин, по нашему опыту, является высокоэффективным лекарственным средством, соответствующим по эффективности и переносимости зарубежным препаратам 2-CdA, что делает его необходимым компонентом лечения у всех больных ВКЛ. В настоящее время веро-кладрибин — единственный зарегистрированный в нашей стране аналог пурина, эффективный в лечении ВКЛ.

Лечение вариантной формы ВКЛ

При анализе эффективности лечения вариантной формы ВКЛ нами не было выявлено существенных отличий результатов по сравнению с типичной формой заболевания, как это указывается в зарубежных источниках (табл. 4). Так, по нашим данным, терапия ИФ-α была эффективной у 92 % больных с вариантной формой ВКЛ, а кладрибином — у 97 %.

Таблица 4. Сравнение литературных и собственных данных эффективности лечения при вариантной форме ВКЛ

Вид лечения	Данные литературы (E. Matutes, 2003 г., *n* = 52)			Собственные данные (2007 г., *n* = 42)			
	n	ЧР	б/эф	*n*	ПР	ЧР	б/эф
Спленэктомия	19	13 (74 %)	4 (22 %)	11	3 (27 %)	6 (55 %)	2 (18 %)
α-интерферон	14	2 (14 %)	12 (86 %)	35	9 (26 %)	23 (66 %)	3 (8 %)
Пентостатин	15	8 (54 %)	7 (46 %)	НО	НО	НО	НО
Кладрибин	8	4 (50 %)	4 (50 %)	28	24 (86 %)	3 (11 %)	1 (3 %)
Флударабин	3	1 (33 %)	2 (66 %)	НО	НО	НО	НО

НО — не оценивали; б/эф — без эффекта.

Из данных табл. 4 видно, что в отличие от данных самого представительного исследования по эффективности лечения вариантной формы ВКЛ мы не обнаружили худших результатов при спленэктомии, применении ИФ-α и кладрибина, и поэтому у нас отсутствовала необходимость попыток применения других аналогов пуринов — пентостатина и флударабина. По всей видимости, отсутствие кардинальных отличий в результатах лечения вариантной и типичной форм ВКЛ в нашем исследовании прямо связано с отсутствием существенных различий фенотипа этих двух форм в нашей популяции пациентов.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Осложнения спленэктомии мы наблюдали редко, в основном это были ранние послеоперационные осложнения: образование гематомы в ложе селезенки, реактивный панкреатит, пневмония. Все указанные осложнения не носили тяжелого характера и были купированы назначением антибактериальной терапии. Послеоперационной летальности нами не отмечено.

Основным, но ожидаемым осложнением у больных, получавших терапию ИФ-α, явился гриппоподобный синдром — у 90 % больных. В ряде случаев отмечали появление кожных высыпаний (изредка в виде узловатой эритемы с лихорадкой, протеинурией), суставной синдром, мышечную боль (иногда с развитием иммунокомплексного индуративного миозита). Лишь у 4 % больных осложнения терапии ИФ-α были тяжелыми, требующими отмены препарата и применения кортикостероидных гормонов, плазмафереза.

Кладрибин в отличие от многих применяемых гематологами цитостатиков в дозе 0,1 мг/кг/сут в течение 7 дней или 0,14 мг/кг/сут в течение 5 дней нетоксичен. Единственным осложнением лечения является глубокий и длительный агранулоцитоз. Однако с увеличением опыта применения кладрибина мы обнаружили, что при предварительном введении ИФ-α агранулоцитоз не развивается или бывает очень короток. Аналогично D. Catovsky предложил применять препараты ИФ-α до назначения пентостатина.[49] В связи с полученным опытом мы давно перестали использовать кладрибин в качестве первой линии терапии, а обязательно применяем в качестве первого этапа лечения курс ИФ-α длительностью 3–4 мес. Критерием возможности перехода к терапии кладрибином без риска последующего агранулоцитоза мы считаем снижение лимфоцитоза в крови до 50–55 %. Такая последовательность лечения позволяет постепенно снизить объем поражения в костном мозге и селезенке с параллельным приростом клеток нормального гемопоэза, в результате чего в большинстве случаев можно избежать развития агранулоцитоза и риска тяжелых воспалительно-инфекционных осложнений у этих больных.[3,50] По данным литературы, инфекционные осложнения после применения кладрибина составляют до 25 %, в т. ч. тяжелые, угрожающие жизни — 6 %, со смертностью от осложнений около 1,5 %. Мы, используя такой двухэтапный подход к лечению ВКЛ, наблюдали инфекционные осложнения только у 2,5 % больных. Эти осложнения носили нетяжелый характер и были купированы стандартной антибактериальной терапией в короткие сроки. Летальность от осложнений химиотерапии отсутствовала, ростовые факторы не применялись. Таким эмпирическим образом мы отработали оптимальный, на наш взгляд, протокол лечения ВКЛ, который применяем у всех больных:

I этап: ИФ-α 3 000 000 ЕД подкожно через день 3–4 мес.

II этап: кладрибин 0,1 мг/кг/сут 2-часовая в/в инфузия 7 последовательных дней.

РЕЦИДИВЫ: ЧАСТОТА, РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ, ПОДХОДЫ К УДЛИНЕНИЮ РЕМИССИИ

Мы выявили рецидив у 21 (18 %) из 120 больных ВКЛ, получивших терапию кладрибином, в срок от 1,3 до 6 лет (медиана 3,5 года). Это сопоставимо с мировыми результатами, где частота развития рецидива при ВКЛ после одного курса кладрибина составляет от 26 % с медианой наблюдения 4,8 года до 39–48 % с медианой наблюдения 8,5 и 10 лет.[16,51] Предполагали, что у больных с минимальной остаточной болезнью в костном мозге рецидив заболевания возникает чаще, однако большинство исследователей считают, что при использовании молекулярно-биологических методов исследования у всех пациентов в полной ремиссии можно обнаружить признаки остаточной специфической инфильтрации костного мозга.[52-54] Таким образом, нет четкой корреляции наличия минимальной остаточной болезни с частотой развития рецидива, однако выявляемая обычными гистологическими методами остаточная инфильтрация в костном мозге может быть причиной укорочения ремиссии.[55] В нашей популяции больных рецидив ВКЛ после лечения кладрибином возник у 17 пациентов с типичной формой заболевания и у 4 — с вариантной. Таким образом, нами не отмечено более частого развития рецидива при вариантной форме ВКЛ. Всего рецидивы были отмечены у 17 (20 %) из 88 больных с типичным ВКЛ и у 4 (13 %) из 32 — с вариантным. Соотношение мужчин и женщин среди больных с рецидивом заболевания соответствовало таковому у больных ВКЛ и составило 2:1. Также не было отмечено связи рецидива с полнотой достигнутой ремиссии: у 16 (76 %) из 21 пациента с рецидивом исходно была достигнута ПР и только у 5 (24 %) — ЧР.

В то же время мы обратили внимание на взаимосвязь рецидивов и возраста к моменту возникновения заболевания: среди пациентов молодого возраста рецидивы возникли у 11 (34 %) из 32 остающихся под наблюдением больных, в то время как в группе старшего возраста рецидив был зарегистрирован только у 10 (12 %) из 84 пациентов ($p < 0,005$). При среднем возрасте больных с рецидивом 42 года (диапазон от 27 до 72 лет) только 2 больных (54 и 72 года) оказались старше 50 лет, средний же возраст остальных 19 пациентов составил 39 лет (диапазон 27–47 лет). При этом 11 (50 %) из 21 больного с рецидивом были моложе 40 лет, а 6 из 8 больных с ранним (менее 2 лет ремиссии) рецидивом были моложе 45 лет (рис. 2).

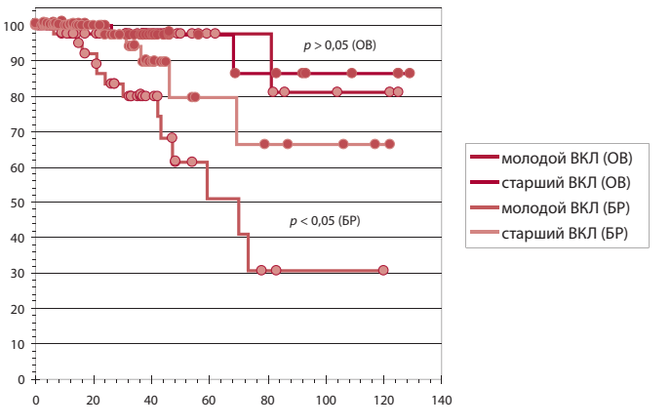

Рис. 2. Общая (ОВ) и безрецидивная (БР) выживаемость после терапии кладрибином в зависимости от возраста больного (старше или моложе 45 лет) на момент выявления ВКЛ

С чем связан повышенный риск развития рецидива в молодом возрасте, пока неясно. Во всяком случае, корреляции частоты рецидивов с особенностями фенотипа ВК у больных молодого возраста нами не отмечено. Так, хотя аберрантный фенотип с экспрессией CD10 или CD23 выявлялся в нашем исследовании чаще в молодом возрасте (25 % случаев), рецидив отмечен пока только у двух молодых больных с аберрацией фенотипа (CD10+).

Таким образом, несмотря на высокую эффективность терапии кладрибином у больных ВКЛ молодого возраста (такую же, как и в старшей возрастной группе), у них повышен риск рецидива заболевания. В связи с этим для данной группы больных, видимо, необходима дополнительная терапия для продления ремиссии. С учетом медленного развития заболевания, при котором от возникновения лейкоза до момента установления диагноза, как правило, проходит несколько лет, возрастной планкой «молодого возраста», по-видимому, следует считать 45 лет на момент выявления ВКЛ.

В настоящее время в терапию лимфопролиферативных заболеваний включаются (или апробируются) моноклональные антитела и иммунотоксины. В частности, есть данные об эффективности различных режимов использования моноклонального антитела анти-CD20 (ритуксимаб) при рецидиве ВКЛ или резистентности к стандартной терапии аналогами пуринов. Предпринимаются и попытки удлинения ремиссии эрадикацией минимальной остаточной болезни с помощью ритуксимаба, тем не менее окончательно оптимальный режим его применения не установлен.[19,21] Учитывая собственные результаты и данные литературы, мы считаем целесообразным у больных молодого возраста после курса

химиотерапии кладрибином проводить поддерживающий (пролонгирующий ремиссию) курс терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 1 раз в месяц, всего 4 введения. В настоящее время мы начали применение ритуксимаба после завершения стандартного курса лечения ИФ-α и кладрибином у 7 больных ВКЛ молодого возраста (2 — первичных, 5 — после рецидива); результаты будут ясны при дальнейшем анализе продолжительности ремиссии и частоте рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование методов диагностики и лечения изменило прогноз многих ранее «некурабельных» лейкозов; так, и ВКЛ в настоящее время перешел в разряд «благоприятных болезней» в связи с возможностью достижения длительных ремиссий, не требующих поддерживающей терапии. При современном лечении медиана выживания в большинстве исследований не достигнута к 10-летнему периоду. Поэтому исключительно важна четкая диагностика болезни: ВКЛ необходимо дифференцировать со всеми заболеваниями, протекающими с цитопенией и спленомегалией, и учитывать возможность отсутствия лейкопении (вариантная форма болезни). Для достоверного диагноза кроме миелограммы необходимо всегда исследовать трепанобиоптат, обязательно проводить иммунофенотипирование лимфоцитов крови или костного мозга, выявлять тартрат-устойчивую кислую фосфатазу в лимфоцитах, определять наличие моноклональной секреции.

Самой частой причиной летальности при ВКЛ являются инфекции, встречающиеся в 50 % случаев. Поэтому к любому эпизоду воспалительных осложнений у больных ВКЛ следует относиться как к угрожающему жизни и своевременно проводить активную антибактериальную терапию. В качестве возбудителей помимо банальной микрофлоры у этих пациентов чаще, чем в популяции, встречаются *Legionella, Mycobacterium kansasii, Pneumocystis carinii, Aspergilus, Histoplasma, Cryptococcus* и *Toxoplasma*. Следует учесть, что в условиях моноцитопении гранулемы при микобактериальных и грибковых инфекциях образуются хуже, поэтому эти инфекции необходимо подозревать даже при отсутствии гранулем. В случае сочетания ВКЛ и туберкулеза следует проводить лечение обоих заболеваний одновременно.

В лечении ВКЛ в настоящее время спленэктомия уступила свое место в первой линии, но сохраняет свое значение для ряда пациентов как диагностическая процедура, при разрыве селезенки, глубокой тромбоцитопении, при рефрактерности к лекарственной терапии. Критерии, по которым предпочтительнее спленэктомия или лекарственная терапия при массивной спленомегалии, не установлены и зависят от предпочтений клинициста. Одним из преимуществ удаления селезенки является быстрая, в течение 1–2 сут коррекция цитопении, что уменьшает риск соответствующих осложнений и улучшает условия проведения лекарственной терапии. Тем не менее риск хирургического вмешательства, хоть и небольшой, существует.

ИФ-α — высокоэффективный препарат для лечения ВКЛ, но большинство вызванных им ремиссий частичные, курс лечения должен быть длительным, почти всегда необходима пожизненная поддерживающая терапия. У части больных прием препарата вынужденно прекращают из-за развития побочных эффектов. С появлением в клинической практике препаратов новой группы — аналогов пуринов (пентостатин и кладрибин), дающих гораздо больший процент ПР при коротком курсе лечения, ИФ-α в зарубежной практике стал использоваться очень ограниченно, при невозможности применить аналоги пуринов или при их неэффективности. Мы считаем, что ИФ-α необходимо применять в качестве первого этапа терапии в течение 3–4 мес. у всех больных для исчезновения риска агранулоцитоза при последующем лечении аналогом пурина. При развитии рецидива заболевания повторный курс химиотерапии кладрибином или пентостатином вновь бывает эффективен у большинства больных.

Хотя заболевание в основном возникает у лиц пожилого возраста, около 25 % всех случаев ВКЛ в нашей популяции регистрируются в возрасте моложе 45 лет. ВКЛ у больных молодого возраста по сравнению со старшей возрастной группой характеризуется бо́льшим преобладанием лиц мужского пола, большей частотой вариантной формы ВКЛ, большей частотой увеличения лимфоузлов, обычной частотой и выраженностью спленомегалии, большей частотой инфекционно-воспалительных осложнений. Эффективность лечения при применении стандартной терапии препаратами ИФ-α и кладрибином у больных ВКЛ молодого возраста высокая, однако отмечена повышенная частота развития рецидива и меньшая продолжительность ремиссии, что требует дальнейшего совершенствования схемы лечения с включением моноклональных антител для этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bouroncle B., Wiseman B., Doan C.* Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 1958; 13: 609–30.

2. *Catovsky D., Pettit J., Galton D.* et al. Leukaemic reticuloendotheliosis («hairy» cell leukaemia): A distinct clinico-pathological entity. Br. J. Haematol. 1974; 26: 9–27.

3. *Воробьев А. И.* (ред.) Руководство по гематологии, 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2003; 69–82.

4. *Волкова М. А.* Волосатоклеточный лейкоз. В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей, 2-е изд. М. А. Волкова (ред.). М.: Медицина, 2007; 396–410.

5. *Golomb H., Catovsky D., Golde D.* Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. Ann. Intern. Med. 1978; 81: 677–83.

6. *Robbins B., Ellison D., Spinosa J.* et al. Diagnostic application of two-color flow cytometry in 161 cases of hairy cell leukemia. Blood 1993; 82: 1277–87.

7. *Matutes E., Wotherspoon A., Catovsky D.* The variant form of hairy-cell leukaemia. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2003; 16(1): 41–56.

8. *Magee M., Mckenzie S., Filippa D.* et al. Hairy cell leukemia: durability of response to splenectomy in 26 patients and treatment of relapse with androgens in six patients. Cancer 1985; 56: 2557–62.

9. *Saven A., Piro L.* Treatment of hairy cell leukemia. Blood 1992; 79: 1111–20.

10. *Zakarija A., Peterson L., Tallman M.* Splenectomy and treatments of historical interest. Best Pract. Res. 2003; 16: 57–68.

11. *Quesada J., Reuben J., Manning J.* et al. Alpha interferon for the induction of remission in hairy cell leukemia. New Engl. J. Med. 1984; 310: 15–8.

12. *Thompson J.* Past and present role of interferon in hairy cell leukemia. In: Advances in Blood Disorders Series. M. S. Tallman, A. Poolliack (eds.). Harwood Academic Publishers, 2000; 5: 127–39.

13. *Rai K., Davey F., Peterson B.* et al. Recombinant α-2b interferon in therapy of previously untreated hairy cell leukemia long-term follow-up results of study by Cancer and Leukemia Group B. Leukemia 1995; 9: 116–20.

14. *Kraut E., Grever M., Bouroncle B.* Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with 2'deoxycoformycin. Blood 1994; 84: 4061–6.

15. *Tallman M., Hakimian D., Hoffman M.* et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. In: Advances in Blood Disorders Series. M. S. Tallman, A. Poolliack (eds.). Harwood Academic Publishers, 2000; 5: 171–9.

16. *Else M., Ruchlemer R., Osuji N.* et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12,5 years. Cancer 2005; 104: 2442–8.

17. *Konwalinka G., Schirmer M., Hilbe W.* et al. Minimal residual in hairy cell leukemia after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Blood Cells Mol. Diseas. 1995; 21: 142–51.

18. *Saven A., Burian C., Koziol J., Piro L.* Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998; 92: 1918–26.

19. *Thomas D., O'Brien S., Bueso-Ramos C.* et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood 2003; 102: 3906–11.

20. Kreitman R. J. Immunobiological treatments of hairy-cell leukaemia. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2003; 16(1): 117–33.

21. *Cervetti G., Galimberti S., Andreazzoli F.* et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukemia: extended follow up. Br. J. Haematol. 2008; 143: 296–8.

22. *Golomb H.* Hairy cell leukemia: treatment successes in the past 25 years. J. Clin. Oncol. 2008; 16: 2607–9.

23. *Ахмедов А. Г.* Клинические особенности, кроветворение и иммунитет при волосатоклеточном лейкозе: Дис. … канд. мед. наук. М.: ЦОЛИПК, 1985.

24. *Лепков С. В.* Клиника, диагностика и лечение волосатоклеточного лейкоза: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1996.

25. *Catovsky D.* Hairy cell Leukemia and prolymphocytic leukemia. Clin. Hematol. 1977; 6: 245–68.

26. *Flandrin G., Sigaux F., Sebahoun G., Boufette P.* Hairy cell leukemia: Clinical presentation and follow-up of 211 patients. Sem. Oncol. 1984; 11(Suppl. 2): 458–71.

27. *Воробьев А. И., Кременецкая А. М.* (ред.) Атлас «Опухоли лимфатической системы». М.: Ньюдиамед, 2007; 92–7.

28. *Golomb H.* Hairy cell leukemia. An unusual lymphoproliferative disease: A study of 24 patients. Cancer 1978; 42: 946.

29. *Katayama I., Finkel H.* Leukemic reticuloendotheliosis. A clinicopathologic study with review of the literature. Am. J. Med. 1974; 57: 115–25.

30. *Hakimian D., Tallman M., Hogan D.* et al. Prospective evaluation of internal adenopathy in a cohort of 43 patients with hairy cell leukemia. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 268–72.

31. *Mercieca J., Matutes E., Moskovic E.* et al. Massive abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia: A report of 12 cases. Br. J. Haematol. 1992; 82: 547.

32. *Golomb H., Hadad L.* Infectious complications in 127 patients with hairy cell leukemia. Am. J. Hematol. 1984; 16: 393–401.

33. *Siegal F., Shodell M., Shah K.* et al. Impaired interferon alpha response in hairy cell leukemia is corrected by therapy with 2-chloro-2'-deoxyadenosene: Implications for susceptibility to opportunistic infections. Leukemia 1994; 8: 1474–9.

34. *Nielsen H., Bangsborg J., Rechnitzer C.* et al. Defective monocyte function in Legionnaires' disease complicating hairy cell leukaemia. Acta Med. Scand. 1986; 220: 381–3.

35. *Cawley J., Burns G., Bevan A.* et al. Typical hairy cell leukaemia with IgG paraproteinaemia. Br. J. Haematol. 1979; 43: 215–21.

36. *Hansen D., Robbins B., Bylund D.* et al. Identification of monoclonal immunoglobulins and quantitative immunoglobulin abnormalities in hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia. Am. J. Clin. Pathol. 1994; 102: 580–5.

37. *Newell D., Sattar M., Hannam Harris A.* Hairy cell leukemia occurring with an unrelated paraproteinaemia. Scand. J. Haematol. 1982; 28: 441–50.

38. *Cawley J., Burns G., Hayhoe R.* A chronic lymphoproliferative disorder with distinctive features: A distinct variant of hairy cell leukaemia. Leuk. Res. 1980; 4: 547–59.

39. *Matutes E., Wotherspoon A., Catovsky D.* The variant form of hairy-cell leukaemia. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2003; 16(1): 41–56.

40. *Thompson J., Fefer A.* Interferon in the treatment of hairy cell leukemia. Cancer 1987; 59: 605–9.

41. *Machii T., Tokumine Y., Inoue R., Kitani T.* A unique variant of hairy cell leukemia in Japan. Jpn. J. Med. 1990; 29: 379–83.

42. *Machii T., Tokumine Y., Inoue R., Kitani T.* Predominance of a distinct subtype of hairy cell leukemia in Japan. Leukemia 1993; 7: 181–6.

43. *Machii T., Yamaguchi M., Inoue R.* et al. Polyclonal B cell lymphocytosis with features resembling hairy cell leukemia Japanese variant. Blood 1997; 89: 2008–14.

44. *Golomb H.* The treatment of hairy cell leukemia. Blood 1987; 69: 979–83.

45. *Golomb H., Ratain M., Fefer A.* et al. Randomized study of the duration of treatment with interferon alfa-2b in patients with hairy cell leukemia. N. Natl. Cancer Inst. 1988; 80: 369–73.

46. *Piro L., Carrera C., Carson D., Beutler E.* Lasting remissions in hairy cell leukemia induced by a single dose of 2-chlorodeoxyadenosine. New Engl. J. Med. 1990; 322: 1117–21.

47. *Saven A., Cheung W., Smith I.* et al. Pharmacokinetic study of oral and bolus intravenous 2-chlorodeoxyadenosine in patients with malignancy. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 978–83.

48. *Cheson B., Sorensen J., Vena D.* et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: A report of 979 patients. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 3007–15.

49. *Catovsky D., Matues E., Talavera J.* et al. Long term results with 2'deoxycoformycin in hairy cell leukemia. Leuk. Lymph. 1994; 14: 109–13.

50. *Аль-Ради Л. С., Пивник А. В., Меликян А. Л.* и др. Применение леустатина (2-хлордезоксиаденозина) в лечении волосатоклеточного лейкоза. Нов. лек. препараты 1998; 10: 12–21.

51. *Tallman M., Hakimian D., Rademaker A.* et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 1996; 88: 1954–9.

52. *Ellison D., Sharpe R., Robbins B.* et al. Immunomorphologic analysis of bone marrow biopsies after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. Blood 1994; 84: 4310–5.

53. *Hakimian D., Tallman M., Kiley C., Peterson L.* Detection of minimal residual disease by immunostaining of bone marrow biopsies after 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. Blood 1993; 82: 1978–802.

54. *Tallman M., Hakimian D., Kopecky K.* et al. Minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia in complete remission treated with 2-chlorodeoxyadenosine or 2-deoxycoformycin and prediction of early relapse. Clin. Cancer Res. 1999; 5: 1665–70.

55. *Wheaton S., Tallman M., Hakimian D., Peterson L.* Minimal residual disease may predict bone marrow relapse in patients with hairy cell leukemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine. Blood 1996; 87: 1556–60.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Т. В. Балакирева, Н. Е. Андреева

РЕФЕРАТ

Макроглобулинемия Вальденстрема (MW) как нозологическая форма входит в раздел лимфоплазмоцитарных лимфом и отличается многообразием клинических и морфологических вариантов. Это затрудняет ее точную диагностику и терапию.

В работе представлены современные результаты многочисленных исследований MW, включая собственные данные. Обсуждаются вопросы определения заболевания, дифференциальная диагностика и терапия различных форм и стадий MW.

Ключевые слова

макроглобулин, макроглобулинемия Вальденстрема.

Waldenström's macroglobulinemia

T. V. Balakireva, N. E. Andreeva

SUMMARY

Waldenström's macroglobulinemia (MW) as a nozologic form is one of the lymphoplasmacytic lymphomas characterized by a wide variety of clinical and morphological manifestations, which makes its diagnostics and treatment a fairly difficult task. The present paper sums up the most recent results of the MW research, including those based on the author's own experience. The issues discussed also include some definitions of the disease as well as the differential diagnostics and therapy of its various forms and stages.

Keywords:

macroglobulin, Waldenström's macroglobulinemia.

Russian Academy of Advanced Medical Studies, department of Hematology and Intensive Therapy, Moscow

Контакты: blood-60@mail.ru

Принято в печать: 27 мая 2009 г.

ВВЕДЕНИЕ

В 1944 г. J. Waldenström сообщил о двух наблюдениях с картиной сублейкемического лимфолейкоза, моноклональным (патологическим) иммуноглобулином М (PIgM), высокой вязкостью крови и геморрагическим синдромом без тромбоцитопении.[1] Как в первой, так и в последующих работах на эту тему J. Waldenström не определил нозологических рамок болезни, рассматривая макроглобулинемию как синдром, присущий ряду нозологических форм, прежде всего лимфопролиферативного характера.

Первое сообщение о макроглобулинемии Вальденстрема (MW) в отечественной литературе принадлежит М. С. Дульцину и Ю. И. Лорие (1958).[2]

Последние годы, начиная с 2000 г., ознаменованы большим интересом к этому заболеванию. В 1998 г. создана Международная организация по MW — International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IMWF). Каждые два года проходят Международные симпозиумы, посвященные проблемам MW; на них принимаются рекомендации, касающиеся определения, прогностических факторов, критериев диагноза и лечения, терапевтических подходов. Последний 5-й Международный симпозиум по MW (the 5th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia — 5-IWWM) прошел в октябре 2008 г. в Стокгольме (Швеция), на родине автора, впервые описавшего эту лимфатическую опухоль, и потому названную в его честь.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Многообразие клинико-морфологических проявлений заболеваний, протекающих с моноклональной макроглобулинемией, даже в группе В-клеточных лимфатических опухолей, столь велико, что, несмотря на более чем 60-летнюю историю изучения, многие сотни публикаций, точного определения MW как нозологической формы до сих пор нет.

Объективные причины такого положения кроются, с одной стороны, в общеизвестных трудностях классификации лимфатических опухолей, которые, несмотря на большие успехи иммуноморфологических методов, разработку и

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра гематологии и интенсивной терапии, Москва

применение в последние годы молекулярных и цитогенетических исследований, все еще не могут считаться окончательно преодоленными, а с другой — в частой невозможности определения моноклональной природы малой лимфопролиферации.

Согласно предыдущим современным классификациям лимфатических опухолей (Revised European and American Lymphoma Classification (REAL, 1994)[3] и World Health Organization Classification of Tumours (WHO, 2001),[4] MW рассматривалась как **«PIgM-секретирующая В-клеточная лимфоплазмоцитарная лимфома, морфологически представленная малыми лимфоцитами, плазматизированными лимфоцитами и плазматическими клетками, с преимущественным поражением костного мозга, лимфатических узлов и селезенки; как правило, без экспрессии CD5, нередко клинически сопровождающаяся синдромом повышенной вязкости и криоглобулинемией».** Это определение MW было одобрено группой экспертов, занимающихся изучением иммуноглобулин (Ig)-секретирующих лимфатических опухолей, на проведенном в Афинах (Греция) в 2002 г. 2-м Международном симпозиуме по MW (2-IWWM).[5,6]

Согласно последней классификации World Health Organization Classification of Tumours (WHO, 2008), MW по-прежнему не выделяется в отдельную нозологическую форму и составляет лишь часть группы лимфоплазмоцитарных лимфом (ЛПЛ). MW обозначается как **«В-клеточная ЛПЛ, для которой характерно вовлечение в опухолевый процесс костного мозга и наличие моноклонального IgM в любой концентрации»**. Моноклональная секреция Ig вообще и IgM в частности нередко наблюдается при ЛПЛ, хотя и не является ее обязательным признаком.[7]

Если отойти от крайней позиции объединения термином «макроглобулинемия Вальденстрема» всех лимфатических опухолей, сопровождающихся продукцией PIgM, что противоречит клиническому и (особенно) терапевтическому подходам к нозологической классификации, и взять за основу наиболее четкие и частые морфологические критерии, то, с нашей точки зрения, **MW должна быть определена как хронический лейкоз/лимфома В-клеточной природы с продукцией PIgM в любой концентрации. Ее морфологическим субстратом являются лимфоциты, плазмоциты и все промежуточные формы клеток в различной пропорции.**

MW давно определена как самостоятельная нозологическая форма, несмотря на известное разнообразие клинических и морфологических вариантов, присущих практически всем заболеваниям из группы зрелоклеточных В-лимфом. Включение MW в раздел ЛПЛ справедливо, однако не исключает ее нозологического разграничения от других вариантов ЛПЛ, в т. ч. и от секретирующих другие изотипы PIg, или только легкие (L) цепи Ig, или несекретирующих вообще. В существующих классификациях зрелоклеточных В-лимфом MW занимает такое же место, как множественная миелома (ММ), волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), болезни тяжелых цепей (БТЦ) и другие нозологии.

Экспериментальной модели MW не существует, мышиные плазмоцитомы с продукцией IgM хорошо известны, но они имеют плазмоклеточный морфологический субстрат.

Методом идиотипического определения поверхностных Ig доказано существование при MW клонов лимфоцитов, соответствующих по идиотипу сывороточному IgM, находящихся на разных стадиях дифференцировки моноклональных В-лимфоцитов.[8,9] Следовательно, MW по аналогии с ММ представляет собой итог онкологических событий, имевших место, по крайней мере, на уровне пре-В-лимфоцитов. В отличие от ММ при MW «остановка» созревания опухолевого моноклона происходит на более ранних стадиях. Клеточный состав MW определяется, по-видимому, конечными этапами дифференцировки, которых достигает основная масса клеток-потомков онкогенно трансформированных В-клеточных предшественников с коррективами на постоянную изменчивость в процессе опухолевой прогрессии.

Цитокинетические параметры моноклональной лимфопролиферации при этом заболевании изучены плохо. Судя по отдельным сообщениям, они принципиально не отличаются от таковых при плазмоцитоме,[10] однако клиническая динамика и в целом бо′льшая продолжительность жизни больных позволяют считать, что скорость пролиферации при MW ниже, чем при ММ.[11]

Доказано, что терминальные фазы болезни, выражающиеся нередко в локальном опухолевом росте, реже в терминальном бластозе, представляют собой проявление качественно новой популяции клеток, несущих, однако, Ig-маркеры клона клеток хронической фазы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По нашим данным, частота MW в 10 раз ниже частоты ММ, по данным R. Kyle — в 7 раз.[12] Риск возникновения MW, по данным F. Groves и соавт., составляет 1,7 (для женщин) и 3,4 (для мужчин) случая на 1 млн жителей в год; с возрастом он увеличивается в геометрической прогрессии.[13]

MW составляет около 2 % всех гемобластозов. Максимум заболеваемости приходится на конец шестого — начало седьмого десятилетия жизни. Средний возраст больных составляет 63 года (от 32 до 92 лет у 84 больных в нашей серии). MW встречается редко у пациентов моложе 40 лет. Соотношение М/Ж равняется 2,3:1.

MW чаще регистрируется у представителей белой расы по сравнению с выходцами из Африки и стран Азии.[13,14]

ЭТИОЛОГИЯ

Причины развития MW остаются неясными. Обсуждается ряд факторов: генетическая предрасположенность, связанная, скорее всего, с дефектом Т-клеточной супрессорной функции; влияние радиационных воздействий, химических мутагенов и вирусов.

Отдельные описания семейных случаев болезни общеизвестны.[15-18] В работе M. McMaster и соавт. описано 12 подобных семей.[19] Эти факты принято расценивать как доказательство определенной генетической предрасположенности к возникновению MW. В работах последних 5 лет продемонстрирована семейная предрасположенность к возникновению MW с частотой до 20 % у родственников первой линии.[20]

Серьезных аргументов в пользу индуцирующего влияния лучевого и химического воздействий не получено.[21,22]

На последнем 5-IWWM (2008) O. Landgren и соавт. сообщили о возможной патогенетической роли в развитии MW хронической антигенной стимуляции вирусом гепатита С, ВИЧ-инфекцией и риккетсиями.[23] В литературе давно обсуждается гипотетическая связь между MW и вирусом гепатита С. T. Giordano и соавт. считают, что вирус гепатита С, несомненно, связан с развитием MW.[24] Однако другие авторы это предположение не поддерживают.[25,26] В подтверждении нуждается и связь MW с вирусом герпеса человека 8-го типа.[27]

Наличие в анамнезе IgM-моноклональной гаммапатии неопределенного (неуточненного) генеза (IgM-MGUS) является существенным фактором риска развития MW. R. Kyle и соавт. считают, что риск развития MW у этой категории больных в 46 раз выше, чем в соответствующей возрастной группе здоровых.[28] Эти авторы на 5-IWWM сообщили, что

риск трансформации IgM-MGUS в MW составил 6 % в течение 1 года, 39 % — 3 лет и 55 % — в течение 5 лет наблюдений у 213 больных IgM-MGUS с медианой в 4,6 года.[29] Исследования, проведенные группой авторов из Исландии, показали, что IgM-MGUS предшествовала трансформации в MW в 50 % наблюдений.[30] Сообщается о семейных случаях MW, в 50 % из которых ранее также диагностировалась IgM-MGUS.[31]

ПАТОГЕНЕЗ

О патогенезе MW известно мало. S. Sahota и соавт. показали, что в типичных случаях всегда имеются признаки соматической гипермутации вариабельного (V) района генов Ig.[32] Гипермутации происходят преимущественно в генах 3-го семейства V-районов тяжелой (H) цепи Ig (VH3-гены Ig). Особенностью последующих событий является отсутствие переключения классов H-цепи μ Ig (нет сдвига изотипов, секретируется только IgM). Предполагается, что морфологическим субстратом опухоли при MW являются B-клетки памяти (стадия постфолликулярной B-клеточной дифференцировки) с выраженной в большинстве случаев экспрессией CD27 — одного из представителей семейства гликопротеидных рецепторов к фактору некроза опухоли (TNF).[33] Однако в последние годы ряд авторов, включая ту же группу исследователей из Великобритании во главе с S. Sahota, сообщили о том, что у незначительной части больных MW VH-гены Ig не имеют признаков соматических мутаций, опухолевые клетки не экспрессируют CD27, а морфологический субстрат опухоли, по-видимому, представлен наивными B-клетками.[34-36]

Доказательства подобных предположений подлежат проверке.

МОРФОЛОГИЯ

Морфологический субстрат MW бывает разным. Чаще в **цитологических препаратах** костного мозга преобладают лимфоциты с плазматизированной цитоплазмой. В ее вакуолях и внутри нуклеол можно выявить PAS-позитивные белковые включения PIgM (тельца Dutcher). Наряду с ними обнаруживается много моноцитоидных клеток, напоминающих клетки при инфекционном мононуклеозе, и обычных малых лимфоцитов. Нередко морфологические признаки MW идентичны таковым при ВКЛ. Примерно в 50 % случаев увеличена доля плазматических клеток. Примесь плазмоцитов может достигать 10–20 % среди лимфоидных элементов основного субстрата опухоли, причем IgM-секретирующими являются как лимфоидные, так и плазматические и переходные формы клеток. В отдельных случаях увеличен процент лаброцитов (тучные клетки). У некоторых больных морфологическая картина костного мозга неотличима от таковой при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). При исследовании в электронном микроскопе в лимфоидных элементах при MW в отличие от обычных лимфоцитов обнаруживается хорошо развитая эндоплазматическая сеть, в цистернах которой содержится IgM — свидетельство макроглобулинсекретирующей функции клеток.

Гистологически в костном мозге чаще (примерно в 75 % наших наблюдений) выявляется межтрабекулярная диффузная или интерстициальная лимфоидно-плазмоклеточная инфильтрация. В остальных случаях (около 20 % больных) на фоне полиморфного костного мозга присутствует лишь примесь лимфоцитов, плазмоцитов и переходных клеточных форм. Нодулярный и паратрабекулярный типы поражения костного мозга встречаются значительно реже (примерно в 5 % случаев). Подобная гистологическая картина вовлечения в опухолевый процесс костного мозга при MW продемонстрирована и другими исследователями.[5,37,38]

Характерны утолщение сосудов, плазматическое пропитывание их стенок, внутри- и внесосудистые скопления белковых масс. В отличие от ММ часто встречается фиброз стромы костного мозга, нередко значительно выраженный. **Поэтому трепанобиопсия подвздошной кости и гистологический анализ костного мозга имеют существенное диагностическое преимущество по сравнению со стернальной пункцией, при которой зачастую не удается получить достаточного количества материала для анализа (гипоклеточные образцы костного мозга).**

В лимфатических узлах исходная архитектоника обычно сохранена. Нередко на первый план выступает дилатация синусов и наличие незначительного количества резидуальных герминальных центров. Гиперплазия фолликулов или стертость рисунка лимфоузла встречаются реже. В пораженных лимфоузлах отмечается диффузная (относительно монотонная) инфильтрация малыми лимфоцитами, плазмоцитами и их переходными формами. Увеличено количество равномерно рассеянных тучных клеток. Могут встречаться в различных количествах эпителиоидные гистиоциты.

В селезенке лимфоидно-плазмоклеточная инфильтрация может быть как диффузной, так и нодулярной. В опухолевый процесс вовлекается красная пульпа.

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

В современной литературе представлен анализ хромосомных нарушений, касающийся относительно небольшого количества случаев MW; одна из самых больших серий — это сообщение H. Chang и соавт. на 5-IWWM (77 больных MW; 86 % из них получили лечение к моменту проведения цитогенетического анализа методом интерфазной цитоплазматической флюоресцентной гибридизации *in situ* — cIg-FISH).[39]

У большинства обследованных больных выявляется нормальный кариотип. Во всех случаях, сопровождающихся его изменением, отмечены комплексные как числовые, так и структурные хромосомные аномалии. Чаще других в числовые изменения вовлекаются хромосомы 10, 11, 12 и 20.

Самой частой хромосомной аберрацией (40–55 % случаев MW) является делеция длинного плеча хромосомы 6 (del6q21 или del6q25).[39-41] Если набор пациентов в других исследованиях был небольшим, то и частота этой аномалии была меньше (например, 21 % в работе C. Terre и соавт.).[42] Тем не менее del6q не является специфической аномалией для MW. Строгих доказательств ее ассоциации с плохим прогнозом в настоящее время не получено,[39] хотя ранее это утверждалось.[43,44]

В отдельных случаях наблюдаются структурные аномалии кариотипа, свидетельствующие о B-клеточной природе MW: t(8;14) и t(14;18), в результате чего происходит активация онкогена *c-myc* или *bcl-2*.[45-47] Первоначальные сообщения о том, что MW ассоциируется с наличием t(9;14)(p13;q32), в результате которой происходит нарушение реаранжировки гена *PAX5*, не подтвердились (указанная хромосомная аномалия обнаруживается в 50 % ЛПЛ, не сопровождающихся секрецией PIgM).[41,43,48]

В единичных случаях при MW выявляются делеции 13q14 и 17p13.1,[40] трисомия хромосом 3, 4 и 18.[43,45,47]

Относительно небольшое число исследованных цитогенетически случаев MW ограничивает репрезентативность и диагностическую ценность хромосомного анализа при этой нозологической форме.

ИММУНОФЕНОТИП

Клетки опухолевого субстрата при MW экспрессируют PIgM как на своей поверхности (sIgM), так и внутри цитоплазмы (cIgM).[9] Экспрессия sIgM существенно превалирует. В части клеток cIgM вообще не определяется. Опухолевые клетки, как правило, негативны к IgD. κ-тип L-цепей Ig экспрессируется чаще λ-типа примерно в 2 раза (по другим данным — в 5 раз). Имеет место выраженная экспрессия В-клеточных антигенов: CD19, CD20, CD22, CD79a. В большинстве случаев клетки экспрессируют CD25, CD27, FMC7 и CD52, но не экспрессируют CD5 и CD10 (экспрессия двух последних антигенов регистрируется менее чем у 5 % больных MW). Экспрессия CD23, CD103, CD138, CD11c, CD56, CD117 (c-kit receptor) и ZAP-70 нехарактерна.[5,7,37,49-54] Экспрессия CD38 часта, но непостоянна. Если примесь плазматических клеток в опухолевом субстрате существенна, то экспрессия таких антигенов, как CD38 и CD138, может оказаться значимой. В ряде работ сообщается о вариациях в отношении экспрессии CD22 и CD23.

Иммунофенотипический анализ не имеет самостоятельного диагностического значения, поскольку клетки опухолевого субстрата демонстрируют процесс внутриклональной дифференцировки от малых лимфоцитов до зрелых плазматических клеток в различных соотношениях и пропорциях в каждом конкретном случае. Эта морфологическая гетерогенность находит отражение в большом разнообразии иммунологических маркеров и сказывается на результатах анализа. Он лишь служит дополнением при постановке диагноза в пользу MW.

ИММУНОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ

Выявление и иммунохимическая характеристика моноклонального IgM имеют свои особенности, связанные со структурными и функциональными свойствами исследуемого белка.

IgM при MW характеризуется разнообразными нарушениями сборки молекулы. В отличие от нормальных пентамерных молекул нередко секретируются моно-, ди-, три- и тетрамеры IgM в разных соотношениях. Кроме того, определяются свободные L-цепи соответствующих PIgM — белок Бенс-Джонса (BJ). Как и нормальный IgM, сывороточный PIgM склонен комплексироваться с нормальными Ig других изотипов и другими белками плазмы.

Для количественного определения PIgM широко применяется метод денситометрии электрофореграмм.

Типирование белка BJ осуществляется методом иммунофиксации (ИФ).

По данным R. Kyle и J. Garton,[55] количество PIgM у больных MW в момент постановки диагноза в среднем составляет 43 г/л с колебаниями от 30 до 79 г/л. Согласно нашим данным, соотношение κ/λ при изолированной секреции PIgM составляет 2,4:1, при наличии BJ-протеинурии — 4,2:1. В целом на долю PIgM κ-типа приходится около 75 % случаев MW.

Частота BJ-протеинурии колеблется от 55 до 80 %.[55-58] По нашим данным, она составляет около 60 %. При этом количество белка в моче, определяемое методом Брандберга—Робертса—Стольникова, редко превышает 200 мг/сут, а у 40 % больных он вообще не выявляется. При использовании иммуноизотахоэлектрофореза — метода выбора для определения минимальных количеств моноклональных L-цепей Ig в моче — частота выявления BJ-протеинурии резко возрастает и приближается к 100 %.[59]

КЛИНИКА

Клиническая симптоматика MW определяется, с одной стороны, лейкозной пролиферацией специфических лимфоидных элементов в костном мозге, печени, селезенке, лимфатических узлах (нередко и в других органах и тканях), с другой — наличием в сыворотке крови PIgM и, нередко, белка BJ в моче.

Из общих симптомов наиболее часты слабость, повышенная утомляемость, артралгия, снижение массы тела, кровоточивость слизистых оболочек носа, десен, прямой кишки; неврологические расстройства, потливость, кожный зуд.

Костный мозг почти всегда вовлекается в патологический процесс.[7,60] Гепато- и спленомегалия, а также лимфаденопатия считаются характерными, но не абсолютно обязательными признаками MW. Увеличение печени и/или селезенки, лимфатических узлов регистрируется у 15—30 % больных, по данным разных авторов.[7,12,61-64]

В отдельных случаях наблюдаются диффузный или очаговый остеопороз либо даже миеломоподобные множественные остеолитические дефекты в костях.[65] По нашим наблюдениям и данным R. Kyle,[55] остеодеструктивный процесс встречается у ограниченного числа больных (5—6 % случаев), ряд авторов указывают на бо́льшую его частоту, обычно в поздних фазах болезни (от 10—13 до 20 %).[5] Подчеркивается преимущественная или исключительная плазмоклеточная морфология опухоли в очагах остеолиза.

Картина крови. Гемограмма нередко остается нормальной в течение нескольких лет; постепенно развивается более или менее выраженная анемия, патогенез которой изучен недостаточно. Кроме возможного лейкозного подавления эритропоэза иногда играют роль повышенный гемолиз (по нашим данным, аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютининами регистрируется примерно в 5 % случаев) и кровопотери вследствие развития геморрагического синдрома. Давно обращалось внимание на снижение уровня железа в сыворотке крови больных MW. В момент постановки диагноза дефицит железа наблюдается в 25 % случаев. Патогенез его не изучен. Однако достаточно вероятно нарушение всасывания железа в тонкой кишке. Кроме того, определенное значение в снижении показателей красной крови у ряда больных имеет увеличение количества плазмы (гиперплазматическая гиперволемия разной степени выраженности), связанное с повышением онкотического давления за счет макроглобулинов, которые в отличие от других Ig не покидают сосудистое русло и не определяются в тканях.[66]

Нередко наблюдается лейкопения с нейтропенией (около 10 % случаев), чаще количество лейкоцитов бывает нормальным и довольно редко (< 5 % случаев) — повышенным. В формуле крови, как правило, изменений нет. Иногда преобладают лимфоциты, в ряде случаев наблюдается абсолютный моноцитоз. В момент постановки диагноза тромбоцитопения регистрируется нечасто (5—20 % больных), по мере прогрессирования болезни она обычно нарастает. СОЭ не всегда резко увеличена: почти в 15 % наблюдений ее показатели не превышают 30 мм/ч.

Среди **клинических проявлений**, обусловленных циркуляцией в крови макроглобулина, нередко первыми и ведущими являются синдром повышенной вязкости и геморрагический синдром.

Синдром повышенной вязкости (СПВ) встречается примерно у 30 % больных MW.[7] В момент постановки диагноза его частота, как правило, не превышает 15 %.[67] По сравнению с ММ и другими лимфатическими опухолями с

секрецией PIgM при MW он наблюдается чаще и выражен значительно резче. СПВ характеризуется кровоточивостью слизистых оболочек, геморрагической ретинопатией, расширением вен сетчатки (fundus paraproteinaemicus), нарушениями периферического кровотока, синдромом Рейно, неврологическими симптомами (головная боль, головокружение, нистагм, снижение слуха, атаксия, парестезии, диплопия), в тяжелых случаях — изъязвлениями и даже гангреной в дистальных отделах конечностей. Наиболее грозные проявления СПВ — парапротеинемическая кома и кровоизлияние в вещество головного мозга — связаны с нарушением кровообращения в артериолах и капиллярах (редкие случаи). Самый частый симптом СПВ — кровоточивость — характерен в первую очередь для слизистых оболочек носа, десен и прямой кишки, в то время как кровотечения после хирургических вмешательств и из ЖКТ наблюдаются крайне редко.

Макроглобулинемическая ретинопатия регистрируется у 40 % больных MW.

СПВ возникает в результате циркуляции в сосудистом русле больших пентамерных молекул PIgM и/или их агрегатов с другими белками крови в высоких концентрациях.

Следует указать, что проявления СПВ не всегда совпадают с лабораторными данными.[12,61,62,68] Обычно клинические симптомы появляются лишь тогда, когда показатель вязкости крови превышает свой нормальный уровень в 3–4 раза, а концентрация PIgM в сыворотке составляет более 30 г/л.[12,62,69] Однако эти условия не являются обязательными. Добавление макроглобулина в количестве 10–20 г/л к его исходно низким (М-градиент менее 30 г/л) и высоким (М-градиент более 50 г/л) концентрациям в сыворотке приводит к разным результатам показателя вязкости: не оказывает существенного влияния в первом случае и значительно увеличивает — во втором.[70]

В целом же уровень вязкости крови, определяющий появление клинической симптоматики СПВ, зависит не только от концентрации сывороточного PIgM, его молекулярных характеристик и способности к агрегации с другими белками. На него оказывает влияние и комбинация других факторов, включающих состояние микроциркуляторного русла, показатель гематокрита, кардиальный статус, физико-химические параметры (pH крови, ионная сила и др.). Кроме того, СПВ не всегда возможно дифференцировать с нарушениями микроциркуляции, связанными со значительной гиперволемией и избытком иммунных комплексов, повреждающих сосуды.

Геморрагический синдром. Кровоточивость без тромбоцитопении, связанная с нарушениями гемостаза, считается характерным, но не обязательным симптомом при MW и регистрируется у 20–30 % больных.[71-73] При этом лабораторные признаки гемокоагуляционных нарушений обычно регистрируются в 2 раза чаще. Наиболее типичными проявлениями геморрагического синдрома при MW являются микроциркуляторные нарушения в системе гемостаза — носовые и десневые кровотечения, как правило не нуждающиеся в медикаментозной коррекции и купирующиеся на фоне объективного улучшения в процессе проведения плазмаферезов и/или адекватной цитостатической терапии основного заболевания.

В патогенезе кровоточивости главную роль играет гиперпротеинемия с резким повышением вязкости крови, замедлением кровотока, тромбозами, стазами и разрывами мелких сосудов. Существует прямая корреляция между уровнем PIgM в сыворотке крови и клиническими проявлениями геморрагического синдрома.[71] Кроме того, ответственны за возникновение кровоточивости сочетанные нарушения тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, пусковым механизмом которых опять-таки служит гиперпротеинемия и макроглобулинемия. Окутывание тромбоцитов «муфтой» белка приводит к их функциональной неполноценности: изменяется агрегационно-адгезивная функция и реакция освобождения III пластиночного фактора, нарушается тромбопластинообразование, удлиняется время кровотечения и протромбиновое время. Гипервязкость крови, по-видимому, усиливает функциональные аномалии тромбоцитов. Избыток макроглобулина блокирует и коагуляционный гемостаз на разных его этапах, ингибируя различные факторы свертывания (VIII, V, VII, X) или выступая в роли антикоагулянта (описаны пациенты с профузными кровотечениями после минимальных хирургических вмешательств). Сообщается о больных, у которых дефекты ретракции сгустка объяснялись антительной активностью PIgM против мономеров фибрина,[72] а также об антитромбоцитарной активности PIgM.[74] Однако наиболее характерным нарушением плазменного гемостаза у больных MW, независимо от наличия или отсутствия геморрагического синдрома, является выявление продуктов паракоагуляции (растворимые фибрин-мономерные комплексы и продукты деградации фибриногена) и угнетение фибринолитической системы.[71]

Следует подчеркнуть, что снижение агрегации тромбоцитов на фоне высокого уровня PIgM в сыворотке крови является решающим патогенетическим фактором в реализации гемокоагуляционных нарушений в целом.

Феномен отсутствия геморрагического синдрома при очевидности изменений в системе гемостаза по лабораторным тестам, вероятно, свидетельствует о существовании компенсаторных механизмов, препятствующих клинической реализации нарушений свертывающей системы при MW.

Криоглобулинемия. Криоглобулины (криоиммуноглобулины) — это Ig, преципитирующиеся при температуре менее 37 °C. В зависимости от составляющих их компонентов криоглобулины относят к одному из трех типов. При MW имеют значение два из них. Если криоглобулины представлены только PIgM, то они относятся к типу I (простая криоглобулинемия). При гетерогенной, или смешанной, криоглобулинемии II типа PIgM обычно выступает в роли антитела к поликлональному Ig другого класса (чаще IgG) и белков сыворотки крови.[75]

Смешанные криоглобулины II типа являются истинными иммунными комплексами.[76] Свойствами криопреципитации обладают не отдельные компоненты смешанных криоглобулинов, а сами иммунные комплексы: разделение компонентов ведет к исчезновению криосвойств, соединение компонентов сопровождается их восстановлением.

Склонность к криопреципитации и температурный порог выпадения осадка зависят от многих физико-химических параметров (pH среды, ионной силы и др.), главным из которых является уровень криоглобулинов в сыворотке. По мере снижения концентрации криоглобулинов в результате успешной терапии плазмаферезами и цитостатическими средствами изменяется количество преципитата, существенно снижается температурный порог (выпадение осадка происходит при более низкой температуре), удлиняются сроки его выпадения.

Частота простой и смешанной криоглобулинемии (как правило, PIgM → PIgG) при MW составляет 10–20 %,[55,62, собственные наблюдения] распределяясь поровну на каждый тип. Ряд авторов указывают на превалирование криоглобулинемии I типа,[38,55,57,58,62] другие считают, что для MW характерен в основном II тип.[77] Моноклональные IgM нередко проявляют антительную активность против белков сыворотки крови: по нашим данным, PIgM образуют иммунные комплексы с IgG в 38 % случаев, с альбумином — в 8,5 %, с IgA — в 2,1 %.[61]

Криоглобулинемия не всегда проявляется клинически (менее 5 % наблюдений). При I типе ее симптомы обычно соответствуют СПВ, а при II типе — иммунокомплексной патологии в различных ее вариантах вплоть до возникновения картины тяжелого иммунокомплексного васкулита с поражением кожи, центральной и периферической нервной системы, почек, печени, сердца и др.[75,78,79]

Болезнь холодовой гемагглютинации (БХГА). Примерно в 3 % случаев MW ее сопровождает хроническая форма БХГА, являясь при этом вторичным синдромом опухолевой лимфопролиферации, а не самостоятельной нозологической единицей.[80] Синдром БХГА характеризуется наличием в сыворотке больных большого количества полных агглютининов, максимально активных при температуре −4 °С, но проявляющих свое действие в диапазоне от −30 до +30 °С, а иногда даже при +37 °С. Холодовые антитела при этом направлены против антигенов оболочки эритроцитов I или, реже, i. Характерные клинические признаки (анемия, синдром Рейно, акроцианоз, холодовая крапивница, панагглютинация эритроцитов, высокая СОЭ) возникают, как правило, при охлаждении и только в тех случаях, когда титр холодовых антител очень высок (обычно больше 1:2000). Анемия обычно нетяжелая: уровень гемоглобина редко опускается ниже 70 г/л. Чаще разрушение эритроцитов происходит в ретикулоэндотелиальной системе (преобладает внутриклеточный механизм). Реже встречается внутрисосудистый гемолиз, когда лизис клеток происходит за счет активации системы комплемента.[81]

В крови здоровых лиц холодовые агглютинины присутствуют в низких титрах (1:8−1:64). IgM-гемагглютинины, как правило, принадлежат к κ-типу.[82] Анализ немногочисленных наблюдений (как литературных, так и собственных) позволяет прийти к выводу, что λ-тип анти-макроглобулинов присущ исключительно опухолевой лимфопролиферации, тогда как при наличии БХГА за счет Мκ-антител доказать ее вторичность далеко не всегда возможно и удается лишь у ограниченного числа больных. Однако недавно (5-IWWM) S. Berentsen (Норвегия) сообщил о том, что у 33 больных с первичной БХГА в 50 % случаев были получены доказательства наличия MW.[83]

Синдром недостаточности антител. Снижение гуморального иммунитета и развитие синдрома недостаточности антител имеют тот же патогенез и встречаются почти с такой же частотой, как и при ММ (50 % случаев), хотя большинство исследователей отмечают меньшую степень депрессии нормальных Ig. По мере прогрессирования заболевания уровень нормальных Ig закономерно снижается. Для MW, пожалуй, более характерно снижение IgA, чем IgG, что может объяснить высокую частоту инфекционных осложнений, особенно со стороны верхних дыхательных путей. По нашим данным, в момент постановки диагноза частота редукции нормального IgA в 4 раза превышает таковую нормального IgG. У 25 % больных одновременно снижен уровень нормальных IgA и IgG. В патогенезе пневмоний придается большое значение и гемодинамическим нарушениям, обусловленным повышенной вязкостью и повреждением мелких сосудов легких.[66]

Сниженное количество нормальных Ig в развернутой фазе болезни свидетельствует о редукции секреции Ig нормальными клонами иммунопродуцентов не менее чем в 10 раз.

Периферическая нейропатия встречается у 5−10 % больных MW,[84-86] однако, по мнению ряда авторов, ее частота приближается к 30 %.[87,88] Она выражается в нарушениях тактильной и болевой чувствительности по типу «перчаток» и «носков», парестезиях. Чаще в процесс вовлекаются нижние конечности. Обычно имеет место медленно прогрессирующее течение неврологических расстройств. Анализ публикаций по патогенезу этого синдрома при MW свидетельствует об отсутствии единого механизма поражения. Морфологические и лабораторные исследования в подобных случаях выявляют клеточную (лимфоидно-плазмоцитарную) инфильтрацию нервных волокон, амилоидоз, отложения (депозиты) PIgM, в основном κ-типа, в эндо- и периневрии, картину иммунокомплексного полиневрита.[78,89-92]

К настоящему времени доказан и механизм иммунного действия PIgM против антигенов нервной ткани: миелин-ассоциированного гликопротеида (MAG), сульфатидов, 5 типов ганглиозидов, хондроитинсульфата С, гепарин-трисульфатного дисахарида.[93-95] Самая частая ассоциация — PIgM → MAG. Симптоматика при этом типе поражения нервов обычно дистальная и симметричная; страдают как двигательные, так и чувствительные функции (сенсорный компонент преобладает). Характерно медленно прогрессирующее течение процесса, сопровождающееся периодами стабилизации.

Каждый из указанных механизмов повреждения нервных волокон в отдельности или в разных сочетаниях способен вызывать их демиелинизацию.

POEMS-синдром (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, PIgM и изменения кожи) при MW встречается крайне редко.[96]

Парапротеинемическая нефропатия. Клинические симптомы нефропатии при MW обычно менее выражены и встречаются реже, чем при ММ. Причиной этого, возможно, является невысокий уровень экскреции белка BJ. Почечная недостаточность развивается редко. В отличие от ММ в патологический процесс чаще вовлекается клубочковый аппарат почек. Наиболее грозным проявлением IgM-нефропатии является нефротический синдром, встречающийся крайне редко[97-99,собственные наблюдения] и сопровождающийся отеками, гипопротеинемией, стойкой протеинурией, гиперхолестеринемией, симптомами сосудистых почечных поражений (гипертония, ретинопатия), почечной недостаточностью. Обсуждается несколько причин развития нефротического синдрома при MW. По данным литературных публикаций, одной из них является амилоидоз.[64,98,100-102] Рассматривается и механизм пассивного отложения PIgM в эндотелии базальной мембраны клубочкового аппарата с формированием так называемых гломерулярных тромбов.[99] Исходя из собственного опыта, авторы полагают, что причиной поражения почек в подобных редких случаях является преимущественно иммунокомплексный диффузный гломерулонефрит — результат антительной активности PIgM с формированием циркулирующих иммунных комплексов, способных откладываться на гломерулярной базальной мембране в виде гранулярных депозитов. Патоморфологические изменения в почечных биоптатах соответствуют при этом картине мезангиокапиллярного гломерулонефрита с частым формированием тубулоинтерстициального компонента. По-видимому, иммунокомплексный васкулит является основным патогенетическим звеном в развитии гломерулопатии при MW. С подобными выводами согласны некоторые исследователи.[103,104]

Амилоидоз. Выявляется менее чем в 5 % случаев MW.[67,105,106] По современным представлениям, амилоидоз при MW относится к группе вторичных форм L-амилоидоза преимущественно с периколлагеновым типом распределения белковых отложений. Последние представляют собой упорядоченные белково-кристаллоидные структуры — амилоидные фибриллы, главным компонентом которых являются моноклональные L-цепи или их N-концевые фрагменты (V-район), причем преобладают λ-цепи или их фрагменты (отношение κ/λ = 3:4).

Клинические проявления амилоидоза при MW такие же, как при ММ. В первую очередь и главным образом поражаются органы, богатые коллагеном: адвентициальная оболочка сосудов, мышцы (сердце, язык), дерма, сухожилия и суставы, железы внутренней секреции, лимфатические узлы, периферические нервы. В печени и селезенке массивные амилоидные отложения встречаются очень редко. Почки обычно не поражаются или изменения в них бывают незначительными. В ряде случаев своеобразные амилоидные депозиты выявляются в легких и по ходу ЖКТ.

M. Gertz, R. Kyle сообщают, что у больных MW чаще всего в процесс вовлекаются сердце и легкие.[67]

Поражения указанных органов и тканей встречаются как изолированно, так и в разных сочетаниях и, как правило, становятся причиной смерти больных.

Прижизненный диагноз амилоидоза труден. Необходима биопсия кожи, слизистых оболочек (полости рта, прямой кишки), лимфатических узлов, мышц, костного мозга со специальным окрашиванием срезов биоптатов на амилоид и исследованием их в поляризованном свете (двойное лучепреломление амилоида). В последнее время с целью диагностики широко используется биоптат абдоминальной подкожной жировой клетчатки: на амилоид окрашивается сосочковый слой дермы по ходу коллагеновых волокон (чувствительность метода составляет 70–80 %). Наиболее точный метод — иммуногистохимический с использованием моноклональных антител к белкам-предшественникам амилоида.

Патогенез **артропатий** и **кожного зуда** при MW принято связывать с лейкозной инфильтрацией, отложениями амилоида и иммунокомплексными поражениями сосудов дермы и синовиальных оболочек.

Частый клинический симптом — значительное **снижение массы тела** — отмечается всеми исследователями, начиная с J. Waldenström. Патогенез его изучен недостаточно. Не исключено, что при MW чаще, чем это принято считать, поражается лимфатический аппарат ЖКТ и возникает скрытый синдром недостаточного всасывания (malabsorbtion syndrome).[107]

Повышенная частота эпителиальных опухолей у больных MW обсуждается в литературе с начала 1970-х годов и, видимо, может считаться доказанной.[58,61,68] Не исключено, что MW повышает риск развития второй опухоли независимо от результатов лечения. Известны многочисленные описания рака различных органов при MW. Частота прижизненно распознаваемых комбинаций MW и рака составляет 15,5 % случаев в нашей серии наблюдений и 20 % — в исследованиях M. MacKenzie, H. Fudenberg.[58] При этом в подавляющем большинстве случаев диагностируется базальноклеточный рак кожи.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз MW не всегда прост. Это связано с существованием большой группы различных заболеваний, сопровождающихся развитием неопухолевой (ассоциированной) моноклональной макроглобулинемии (гепатиты, БХГА, смешанная криоглобулинемия II типа, периферическая полинейропатия, амилоидоз и др.), а также с неоднородностью морфологического субстрата болезни. Кроме того, согласно WHO-классификации зрелых В-клеточных лимфатических опухолей (2008)[7] и собственным данным, продукция PIgM может быть свойственна многим из них:

- хроническому лимфолейкозу/лимфоме из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ);
- лимфоме из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС);
- волосатоклеточному лейкозу (ВКЛ);
- неклассифицируемым формам лимфомы/лейкоза селезенки;
- множественной миеломе (ММ);
- болезни тяжелых цепей μ (БТЦ μ);
- экстранодальной мукозоассоциированной лимфоме маргинальной зоны (MALT-лимфома);
- фолликулярной лимфоме (ФЛ);
- лимфоме мантийной зоны (ЛМЗ);
- диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ).

Следует помнить, что существуют также трудно классифицируемые зрелые В-клеточные лимфатические опухоли с двойной парапротеинемией, при которых одним из моноклональных Ig выступает PIgM.

Практически для распознавания MW необходимыми и достаточными являются **два критерия**:

1) морфологическое доказательство наличия лимфатической опухоли: преимущественное поражение костного мозга, сопровождающееся его инфильтрацией малыми лимфоцитами с плазмоцитоидной или плазмоклеточной дифференцировкой (данные трепанобиопсии обязательны);
2) выявление моноклональной макроглобулинемии.

Цитологическое исследование костного мозга не всегда информативно в связи с трудностью получения его достаточного количества при пункции вследствие фиброза стромы. Поэтому трепанобиопсия используется с диагностической целью при макроглобулинемии значительно шире, чем при ММ.

Гистологическое исследование увеличенных лимфатических узлов на ранних стадиях MW тоже не у всех больных выявляет достоверные признаки их опухолевой трансформации. Методом прижизненной биопсии печени более чем у 50 % больных обнаруживают неспецифические изменения, по которым дифференциальный диагноз между MW и хроническим гепатитом невозможен.[108]

При использовании всех доступных клиницисту морфологических методов у ряда больных с малой или умеренной лимфатической либо лимфоидно-плазмоклеточной пролиферацией в костном мозге, печени, селезенке и лимфатических узлах и невысоком уровне PIgM вопрос о качестве процесса (опухоль? реакция?) однозначно решен быть не может. Морфологическое исследование костного мозга при количестве лимфоцитов менее 20–30 %, а плазматических клеток менее 10–15 % не позволяет быть уверенным в опухолевой природе лимфопролиферации. Обнаружение же лимфоидных скоплений в трепанобиоптате, как известно, встречается в норме, причем отличить их от начальных стадий зрелоклеточных лимфатических опухолей нередко бывает невозможно. Пока не оправдались надежды на иммунофенотипическое распознавание моноклона при исследовании малых объемов лимфатической опухоли, т. к. примесь нормальных лимфоцитов мешает однозначной интерпретации результатов. Кроме того, нет знака равенства между понятиями моноклональная пролиферация и опухоль. Никто не может в настоящее время точно назвать тот минимальный количественный предел, за которым морфологический диагноз В-лимфопролиферации становится абсолютно достоверным. Длительное время считалось, что низкий уровень PIgM в сыворотке более характерен для «доброкачественной» макроглобулинемии (IgM-MGUS), чем для MW.[55] Было очевидно, что дифференциально-диагностическая цена этого критерия более чем сомнительна. В рекомендациях экспертов, принятых на 2-IWWM (2002), впервые было подчеркнуто, что концентрация PIgM в сыворотке не имеет ни диагностического, ни прогностического значения.[5] WHO-классификация лимфатических

опухолей (2008) учла этот критерий и закрепила его в дефиниции MW.[7]

Данные о частоте «доброкачественных» IgM-парапротеинемий у разных исследователей резко варьируют. По нашему мнению, к истинно доброкачественным следует относить только **преходящие** IgM-моноклональные гаммапатии в отличие от стабильных IgM-MGUS, которые нередко являются относительно доброкачественной стадией MW.

Снижение содержания нормальных Ig, как правило, наступает не ранее появления клинических признаков опухоли, тем более что при MW оно выражено в меньшей степени, чем при ММ. Исключения из этого правила известны как для «доброкачественной» макроглобулинемии, так и для опухолевой.[61]

Выявление белка BJ в этих ситуациях помогает распознать MW, т. к. его наличие является важным признаком, практически патогномоничным для опухолевой лимфопролиферации. При его отсутствии динамика показателей (клинико-гематологических и иммунохимических) без использования цитостатических средств является единственным критерием, позволяющим судить об опухолевой или неопухолевой природе макроглобулинемии.

Только исчезновение или существенное снижение макроглобулина при отсутствии убедительных морфологических доказательств опухоли, белка BJ в моче, иммунодефицита, нормальных показателях миелопоэза и общем хорошем состоянии позволяют исключить малую опухолевую лимфопролиферацию и поставить диагноз доброкачественной преходящей моноклональной IgM-глобулинопатии. Иногда такая диагностика занимает много лет и требует онкологической настороженности и пожизненного контроля.

Особое место в дифференциальной диагностике занимают IgM-MGUS с явной аутоантительной активностью М-парапротеина (эссенциальная криоглобулинемия II типа, БХГА с моноклональными IgM-антителами), а также формы, ассоциированные с заболеваниями, в патогенезе которых предполагается или доказан механизм аутоиммуноагрессии (хронический активный гепатит, синдром Шегрена, ревматоидный артрит и др.).

Иммунодепрессивная, в т. ч. цитостатическая, терапия подобных форм приводит к ограничению или регрессии моноклональной пролиферации, какой бы она ни была, и тем самым отодвигает на неопределенный срок возможность распознавания опухоли. При недостаточном или безуспешном лечении больные умирают, как правило, раньше, чем размер лимфопролиферации достигает того предела, за которым морфологический диагноз становится несомненным. Категорическая трактовка подобных случаев не всегда убедительна и возможна.

Что касается других зрелых В-клеточных лимфатических опухолей, которые также способны продуцировать PIgM (их перечень представлен выше), то при проведении дифференциального диагноза следует ориентироваться на ряд особенностей, свойственных той или иной нозологической форме.

1. **ХЛЛ/ЛМЛ**. Поскольку соотношение лимфоцитов и плазматических клеток в морфологическом субстрате MW весьма различно, практически невозможно отличить ХЛЛ с секрецией PIgM от классической формы болезни. Приходится прибегать к оценке уровня периферического лейкоцитоза, а также учитывать величину М-компонента, который при ХЛЛ с PIgM чаще бывает невысоким.[109] Помогает иммунофенотипический анализ: для ХЛЛ в отличие от MW свойственны слабая экспрессия sIg, CD5+, CD 23+ (обычно высокая), CD22+/−, FMC7−, CD79b−.[110]

2. ЛМЗС. Помогают клинические признаки: для ЛМЗС характерна выраженная спленомегалия. Если выявляется PIgM, то уровень его может быть как низким, так и относительно высоким (нечасто), поэтому ориентироваться на него сложно. Принимают во внимание результаты иммунофенотипического анализа: для ЛМЗС типична гиперэкспрессия CD11c (при MW она либо отсутствует, либо выражена слабо). Экспрессия CD25 скорее свойственна MW, чем ЛМЗС. При MW CD103 всегда негативен, при ЛМЗС экспрессируется в 40 % случаев.[111] В настоящее время проводятся углубленные цитогенетические исследования, которые, возможно, позволят в будущем более тщательно разграничить эти две во многом сходные между собой нозологические формы.

3. ВКЛ. Часть случаев сопровождается секрецией PIgM (чаще PIgG). Нередко морфология опухолевых клеток в цитологических препаратах костного мозга при MW неотличима от таковой при ВКЛ. В дифференциальной диагностике придается значение клинической картине, особенностям анализа крови (панцитопения, моноцитопения), результатам цитохимического и иммунофенотипического анализов (специфичность последнего относительная): CD11c+, CD22+ (высокая экспрессия), CD25+, CD103+.

4. ММ. Дифференцировать ММ и MW очень трудно. Эти редкие случаи описываются в рамках как одной, так и другой нозологической формы.[2,112-115] Преимущественно плазмоклеточная морфология образцов костного мозга, наличие очагов остеолиза, выраженная экспрессия CD38 и CD138, отсутствие CD20, наличие t(11;14) решают вопрос в пользу ММ.

5. БТЦ μ. Ключевая роль в диагностике целиком принадлежит иммунохимическому анализу белков сыворотки крови и мочи.

6. MALT-лимфома. Вовлечение костного мозга в опухолевый процесс нечастое. PIgM секретируется редко, и его количество незначительное. Однако некоторые пациенты могут иметь высокий уровень сывороточного PIgM и клиническую картину MW,[116] что очень затрудняет диагностику в этих редких случаях.[37] Специфических иммунологических маркеров нет.

7. ФЛ. Трудностей в диагностике обычно не возникает. Основными критериями диагноза являются гистология опухоли (фолликулы, состоящие из центроцитов и центробластов) и специфический иммунофенотип CD10+, BCL-6+, что несвойственно MW.

8. ЛМЗ. 9. ДВКЛ. Сложностей в дифференциальном диагнозе нет.

Кроме того, описаны больные, у которых «классический» для MW смешанный морфологический субстрат лейкоза и «типичные» клинические симптомы наблюдались при моноклональной продукции IgG или IgA.[61,117,118]

Таким образом, среди зрелых В-клеточных лимфатических опухолей с секрецией PIgM встречаются наблюдения, нозологическая принадлежность которых не поддается точной идентификации, поскольку морфологический состав опухоли соответствует одной нозологической форме, а продукция — другой.

В целом MW свойственны хроническое, спокойное течение, медленная динамика развертывания симптомов, а часто — многолетний бессимптомный период. Принято выделять три формы заболевания: 1) бессимптомная; 2) медленно прогрессирующая (продолжительность жизни более 5 лет); 3) быстро прогрессирующая (продолжительность жизни около 2,5 года).[68] Частота вялотекущих («smoldering») форм (фаз) достигает 18 %, длительность стабильного клинического плато без терапии — 7–9 лет, а иногда и несколько десятилетий.[117] Острые формы заболевания с низкодифференцированным клеточным составом, ранней миелодепрессией и склонностью к очаговому саркомному

росту встречаются редко. Обычно с такими симптомами протекает терминальная стадия (фаза) болезни.

ПРОГНОЗ

По данным литературы[102] и согласно IPSSWM (международная система оценки прогностических факторов при MW),[119] к **факторам высокого риска** при MW принято относить следующие параметры, выявляемые в момент постановки диагноза:

- возраст старше 65 лет;
- уровень гемоглобина менее 115 г/л;
- уровень тромбоцитов менее 100 000/мкл;
- уровень β_2-микроглобулина более 3 мг/л;
- уровень М-градиента более 70 г/л.

Опыт показывает, что значение этих факторов относительно и что прогностические параметры при MW требуют дальнейшего изучения и уточнения.

ЛЕЧЕНИЕ

MW не требует немедленного назначения терапии. Во-первых, решение об использовании противоопухолевых средств принимается только после получения данных, не оставляющих сомнений в диагнозе. Во-вторых, бессимптомные формы («smoldering»-вариант MW) требуют исключительно наблюдения, даже если уровень PIgM > 20–25 г/л. По этому поводу еще в 1991 г. J. Waldenström сформулировал основной вопрос, касающийся терапевтических подходов при MW: лечить или не лечить.[120] **Показаниями к началу лечения** служат появление клинических симптомов болезни (В-симптомы), выраженная лимфаденопатия и/или органомегалия, существенная динамика нарастания PIgM, миелодепрессия. Цитостатическая терапия необходима и при наличии осложнений MW, обусловленных макроглобулинемией (повышение вязкости, кровоточивость), комплексированием PIgM с другими белками крови или его антительной активностью (криоглобулинемия, БХГА, периферическая полинейропатия, диффузный иммунокомплексный гломерулонефрит) и повреждающим действием белка BJ (почечная недостаточность). В тех случаях, когда возникают сомнения в целесообразности применения химиопрепаратов, удобно использовать плазмаферез, быстро устраняющий проявления СПВ, иммунокомплексного васкулита и геморрагического синдрома.

Цитостатическая химиотерапия

Приводим программы цитостатических режимов, наиболее часто используемых в терапии MW.

Лейкеран (хлорбутин) + преднизолон (CP) (Knospe, 1974)

Лейкеран 5 мг/м² внутрь с 1-го по 3-й день.

Преднизолон 50 мг внутрь с 1-го по 3-й день.

Перерыв каждые 2 нед.

M2 (Case, 1977)

Винкристин 1,5–2 мг внутривенно в 1-й день.

BCNU (Carmustin) 1 мг/кг внутривенно в 1-й день или

CCNU (Belustin) 80–120 мг внутрь в 1 день.

Циклофосфамид 800–1200 мг внутривенно в 1-й день.

Алкеран (мелфалан)* 10 мг внутрь с 1-го по 7-й или с 1-го по 10-й день.

Преднизолон 1 мг/кг внутрь с 1-го по 7-й день, далее равномерное снижение дозы до 21-го дня курса, отмена на 22-й день.

Перерыв 3–4 нед. (после отмены преднизолона).

* Алкеран при MW часто заменяется хлорбутином (лейкераном) в тех же дозах.

M2 + доксорубицин

То же, что в программе M2 + доксорубицин внутривенно в 1-й день курса в дозе 30–50 мг/м². Доза доксорубицина определяется исходными показателями уровня лейкоцитов и тромбоцитов. При удовлетворительных показателях крови (лейкоциты более 2,5 × 10^9/л, тромбоциты более 100 × 10^9/л) та же доза доксорубицина вводится повторно на 8-й или 14-й день курса.

Доза преднизолона в этом курсе может быть повышена до 90–120 мг в сутки в течение первых 7 дней. Снижение дозы рекомендуется проводить с 8-го дня по 5 мг в сутки до отмены.

Длительность перерыва после проведения курса составляет 3–4 нед. и определяется сроками восстановления миелопоэза.

COP (Monserrat, 1985)

Циклофосфамид 300 мг/м² внутривенно или внутрь с 1-го по 5-й день.

Винкристин 1 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день.

Преднизолон 40 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й день.

Перерыв 22 дня (счет от 1-го дня курса).

Mini-CHOP (French Cooperative Group, 1986)

Циклофосфан 300 мг/м² внутривенно или внутрь с 1-го по 5-й день.

Адриамицин 25 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Винкристин 1 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день.

Преднизолон 40 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й день.

Перерыв 22 дня (счет от 1-го дня курса).

VAD (Barlogie, 1984)

Винкристин 0,4 мг/м² в 1–4-й день постоянно внутривенно через двухходовой катетер с помощью инфузомата.

Адриабластин 9 мг/м² в 1–4-й день постоянно внутривенно через двухходовой катетер с помощью инфузомата.

Дексаметазон 40 мг внутрь в один прием утром в 1–4, 9–12 и 17–20-й дни.

Начало следующего курса на 28-й день (счет от 1-го дня курса).

В дни приема дексаметазона необходима щадящая диета, прием блокаторов H_2-рецепторов и антацидных препаратов. Больные нуждаются в профилактической антибактериальной терапии и адекватной гидратации (не менее 2–3 л мочи за сутки).

Флударабина монофосфат (Keating, 1989)

Флударабин 25–30 мг/м² внутривенно капельно (30-минутная инфузия) 1 раз в сутки с 1-го по 5-й день. Перерыв 28 дней (по окончании курса). Проводится 3–6 курсов.

Флударабина монофосфат + циклофосфамид (FC) (O'Brien, 1998; Flinn, 1998)

Флударабин 25 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в сутки в 1–3-й день.

Циклофосфамид 250 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в сутки в 1–3-й день.

Перерыв 4 нед. Проводится 4 курса.

2-хлородеоксиаденозин (Piro, 1988)

2-CDA (Кладрибин) 0,1 мг/кг в 1–5-й или 1–7-й день постоянно внутривенно с помощью инфузомата. Если уровень тромбоцитов составляет менее 60 × 10^9/л, то суточная доза препарата снижается до 0,05 мг/кг.

Перерыв 28 дней (по окончании курса). Обычно проводится 2–4 курса.

Кладрибин в той же суточной дозе может назначаться в виде 2-часовой инфузии или подкожно.

Ритуксимаб (Treon, 1999)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед.

При отсутствии прогрессирования MW, начиная с 12 нед. от начала терапии, следует повторить курс.

Ритуксимаб + CP (R-CP)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Циклофосфамид 1000 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Преднизолон 100 мг в сутки внутрь в 1–5-й день.

Минимальный перерыв 3–4 нед.

Количество курсов не регламентировано.

Ритуксимаб + CVP (R-CVP)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Циклофосфамид 750–1000 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день.

Преднизолон 100 мг в сутки внутрь в 1–5-й день.

Минимальный перерыв 3–4 нед.

Количество курсов не регламентировано.

Ритуксимаб + CHOP (R-CHOP) (Cruczman, 2001)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Доксорубицин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день.

Преднизолон 100 мг/сут внутрь в 1–5-й день.

Минимальный перерыв 3–4 нед.

Количество курсов не регламентировано.

Ритуксимаб + 2-CDA + циклофосфамид (RCIC) (Weber, 2003)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед. — в 1, 8, 15, 22-й дни.

2-CDA (кладрибин) 1,5 мг/м² подкожно 3 раза в сутки в 1–7-й день.

Циклофосфамид 40 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в 1–7-й день.

Перерыв 6 нед. Проводится 2 курса.

Ритуксимаб + флударабин (RF) (Treon, 2002)

Флударабин — см. выше «Флударабин в монорежиме». Проводится 6 курсов.

Ритуксимаб — 8 инфузий в стандартной дозе 1 раз в 4 нед. в течение 31 нед.

Ритуксимаб + FC (R-FC) (Keating, 2000)

Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Флударабин и циклофосфамид вводятся аналогично программе FC во 2–4-й день курса.

Перерыв 3 нед. Проводится 4 курса.

DRC (Dimopoulos, 2004)

Дексаметазон 20 мг внутривенно в 1-й день.

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день.

Циклофосфамид 100 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в 1–5-й день (суммарная доза — 1000 мг/м²).

Перерыв — 3 нед. Проводится 6 курсов.

Талидомид + дексаметазон + кларитромицин (Coleman, 2002)

Талидомид 50–100–200 мг в сутки внутрь постоянно длительно (не менее 3 мес. для оценки эффективности терапии).

Дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю внутрь параллельно талидомиду.

Кларитромицин 250 мг внутрь 2 раза в сутки постоянно длительно (параллельно приему талидомида).

Талидомид + преднизолон (собственные рекомендации, 2002)

Талидомид 50–100 мг в сутки внутрь постоянно длительно (не менее 3 мес. для оценки эффективности терапии).

Преднизолон 50 мг в сутки внутрь в 1–5-й день с последующим снижением и отменой к 10–13-му дню от его начала. Курсы проводят с частотой 1 раз в 3–6 нед. параллельно приему талидомида.

Талидомид + ритуксимаб (Soumerai, 2007)

Талидомид 100–200 мг в сутки внутрь постоянно длительно, не менее 1 года.

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю на 2–5-й и 13–16-й неделях от начала терапии.

Согласно рекомендациям, принятым на 3-м Международном симпозиуме по MW (3-IWWM), приводим **критерии оценки терапии** (они необходимы для сравнения качества ответов среди ряда различных клинических исследований).[121]

Полный ответ (CR — complete response):

- исчезновение PIgM в сыворотке и моче, доказанное методом ИФ; гистологическое доказательство отсутствия опухолевого поражения костного мозга;
- отсутствие аденопатии/органомегалии, подтвержденное данными компьютерной томографии (КТ);
- отсутствие клинических симптомов и признаков, имеющих отношение к MW;
- CR должен быть подтвержден повторно методом ИФ не ранее чем через 6 нед. после его первичной регистрации.

Частичный ответ (PR — partial response):

- более 50 % редукции PIgM в сыворотке при определении методом электрофореза (ЭФ);
- более 50 % уменьшения аденопатии/органомегалии по данным физикального исследования или КТ;
- отсутствие новых симптомов или признаков активности MW.

Малый ответ (MR — minor response):

- более 25 %, но менее 50 % редукции PIgM методом ЭФ;
- отсутствие новых симптомов или признаков активности MW.

Стабилизация заболевания (SD — stable disease):

- менее 25 % редукции PIgM и менее 25 % увеличения PIgM в сыворотке методом ЭФ;
- отсутствие прогрессирования лимфаденопатии/органомегалии, цитопении и клинических симптомов и/или признаков, обусловленных проявлениями MW.

Прогрессирование заболевания (PD — progressive disease):

- более 25 % увеличения PIgM в сыворотке методом ЭФ, подтвержденного дважды в процессе констатации дальнейшего прогрессирования клинически значимых параметров, обусловленных MW (цитопенический синдром, аденопатия/органомегалия, B-симптомы, СПВ, полинейропатия, криоглобулинемия и др.).

Оценка отсутствует или нуждается в отсрочке (NE — not evaluable или DR — delayed response):

- Терапия аналогами нуклеозидов и/или ритуксимабом зачастую требует оценки ответа отсрочено по времени (спустя несколько месяцев от ее начала — см. ниже).

В случае достижения значительного улучшения или стабилизации MW при использовании выбранного терапевтического режима (PR, MR или SD), больных переводят на поддерживающее цитостатическое лечение по той же программе. Сроки его проведения и интервалы определяются индивидуально. В отличие от MM, интервалы проведения

курсов полихимиотерапии (ПХТ) жестко не регламентированы и, как правило, составляют от 2 до 6 мес.

До начала 1980-х годов на первом этапе терапии широко использовался лейкеран (хлорбутин) в дозе от 4 до 12 мг в день (в комбинации с кортикостероидными гормонами по 30–60 мг в сутки или без них). Выбор суточной дозы хлорбутина зависел от показателей периферической крови и выраженности лейкозной гиперплазии. Его средняя курсовая доза составляла 300 мг. Недостаточная эффективность лейкерана, резистентность к препарату у большинства больных MW, короткие ответы, низкая медиана выживаемости (около 5 лет) привели к испытанию других цитостатических средств и программ при этом заболевании, хотя, по мнению S. Ngan и соавт., эффективность хлорбутина у нелеченных ранее пациентов составляет более 70 % (число наблюдений — 23).[122] По данным других авторов[123] (22–110 больных в разных сериях), общие ответы на терапию хлорбутином (в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами) регистрируются в 31–72 % случаев, их продолжительность незначительная.

Наилучшей комбинацией алкилирующих препаратов в сочетании с кортикостероидами оказалась программа M2 (мелфалан, циклофосфан, кармустин, винкристин, преднизолон). На собственном опыте мы убедились, что протокол M2 по сравнению с лейкераном оказывается более успешным у подавляющего числа первично нелеченных больных (90 *vs* 41 % соответственно). В настоящее время программа M2 широко используется нами в качестве инициальной терапии.

Структурные аналоги пуриновых нуклеозидов. У пациентов, исходно резистентных к монохимиотерапии алкилирующими препаратами, к программе M2 в ее классическом варианте, а также в терминальных фазах болезни добавляют другие сложные комбинации цитостатических средств (M2 с доксорубицином, COP, mini CHOP, VAD) и структурные аналоги пуринов (флударабин, 2-хлородеоксиаденозин).

2-дезоксикоформицин (пентостатин), принадлежащий также к семейству пуриновых аналогов, проявил низкую эффективность в терапии MW.[124]

В последние 15 лет в Америке и Европе флударабин и 2-CDA (кладрибин) широко используются как в качестве терапии первой линии, так и у первично-резистентных к алкилирующим препаратам больных MW и при рецидиве. В последнее время предпочтение отдается их комбинациям с рядом цитостатиков и ритуксимабом.

Флударабин. Ответ на терапию флударабином в монорежиме у нелеченных ранее пациентов, по разным данным, составляет от 38 до 85 % и более. Различия обусловлены нерепрезентативным набором в ряде исследований. Примерно у $^1/_3$ больных, резистентных к предшествующему лечению алкилирующими препаратами, также удается добиться значимого эффекта, используя монотерапию флударабином (от 30 до 40 %).[123,125] При этом продолжительность ответов без проведения поддерживающего лечения колеблется от 32 до 41 мес. В большинстве случаев эффекты регистрируются в течение 3–6 мес. от начала терапии, реже — спустя 6–12 мес.

Наиболее распространенная комбинация флударабина с цитостатическими препаратами — это флударабин + циклофосфан (FC) (являются синергистами). Общие ответы у нелеченных и предлеченных больных составили от 55 до 89 %. Медиана времени до начала прогрессирования (time to progression — TTP) равнялась 27 мес.[126] В основном все ответы относились к категории PR. Четкого представления об оптимальной продолжительности терапии флударабином и о необходимости его использования на первом этапе лечения пока не существует.

Кладрибин. Первая линия (монорежим): общий ответ — от 40 до 90 % (5–26 больных в разных сериях).[123] Вторая линия (монорежим): общий ответ — от 38 до 54 % (13–46 больных в разных сериях).[123] Среднее время до получения ответа в обеих группах составило 1,2–5 мес. Проводилось 2–4 курса. Общая эффективность терапии 2-CDA, по данным D. Weber и соавт., в группе нелеченных ранее больных MW (проанализировано 90 случаев) достигла 85 %.[127] При этом 2-CDA использовался как в монорежиме (1-я группа), так и в комбинациях с преднизолоном (2-я группа), циклофосфаном (3-я группа) и в режиме ритуксимаб + кладрибин + циклофосфан (4-я группа) (о последней группе — см. ниже отдельно). Практически всем пациентам проведено два выбранных согласно соответствующему протоколу курса с перерывом 6 нед. Результаты свидетельствуют о значительном увеличении бессобытийной выживаемости, особенно в двух последних группах. Предлеченность пациентов не влияла на результаты.

По-видимому, не следует рассчитывать на достижение эффекта от терапии флударабином и кладрибином у большинства больных MW в первой линии. Кроме того, существенных преимуществ перед алкилирующими агентами в отношении продолжительности жизни больных MW эти препараты, вероятно, не имеют. Значительным недостатком аналогов нуклеозидов является их способность индуцировать длительную иммуносупрессию: значительное длительное снижение CD4+ и CD8+ фракций Т-лимфоцитов может приводить к повышенному риску оппортунистических инфекций. Летальность непосредственно от миелотоксичности, связанной с использованием, в частности, флударабина, составляет 5 %.[123]

Создается впечатление о существовании перекрестной резистентности между флударабином и 2-CDA.[123]

Моноклональнае антитела. ***Ритуксимаб (Мабтера)*** — химерные моноклональные антитела, полученные методом генной инженерии и обладающие специфичностью к поверхностному антигену В-клеток CD20. Как известно, при MW его экспрессия выраженная. В последнее десятилетие широко используется как в монорежиме, так и в комбинациях с цитостатическими препаратами в обеих линиях терапии (нелеченные больные и пациенты в рецидиве или с рефрактерными формами MW).

Монорежим (1 или 2 курса). В первой линии ответ (как минимум 50 % редукции PIgM) зарегистрирован у 35–44 % больных (их количество в разных сериях составило от 15 до 34).[128-130] Среднее время до получения ответа — 3–5 мес. Средняя продолжительность ответа — 23–27 мес.

Вторая линия: ответ достигнут у 20–48 % больных при максимальном наборе 35 больных.[128-130]

Результаты исследований свидетельствуют об эффективности ритуксимаба в стандартных дозах примерно у $^1/_3$ больных независимо от того, лечились ли они ранее или нет. Повторение стандартного курса через 8 нед. увеличивало процент ответов как минимум в 2 раза.[128] Однако влияние количества курсов, равно как и роль в необходимости поддерживающей терапии ритуксимабом, еще предстоит изучить.

Противоопухолевый эффект ритуксимаба развивается не сразу: оценка эффективности препарата занимает в среднем от 15 до 60 дней от начала терапии, а иногда и более. Это связано с транзиторным повышением уровня PIgM в сыворотке у 40–50 % больных MW в среднем на 11,5 г/л спустя 3–4 нед. от начала терапии (эффект «IgM flare» — вспышка IgM). Повышенный уровень PIgM может персистировать в крови до 4 мес. Оценивать эффект в течение указанного времени в подобных ситуациях не представляется возмож-

ным. Иногда даже возникает необходимость в проведении в лечебных целях сеансов плазмафереза.[128,131] Механизм этого феномена остается неясным. В качестве гипотезы высказывается предположение о возможном быстром лизисе В-лимфоцитов под влиянием ритуксимаба с внутриклеточным высвобождением IgM.

Комбинированная терапия. Поскольку ритуксимаб (R) не относится к группе миелосупрессивных препаратов, он используется в различных комбинациях с рядом цитостатических агентов и иммуномодуляторов как в первой (PR достигается более чем у 70 % больных[132]), так и во второй линии терапии. Основными из этих комбинаций приведены ниже.

R-CP; R-CVP; R-CHOP. Из этих трех комбинаций самая популярная — R-CHOP. В рандомизированном исследовании терапии MW в первой линии R-CHOP *vs* CHOP (включено 48 больных), была доказана большая эффективность программы R-CHOP: 91 *vs* 60 % соответственно, исключая дополнительную токсичность режима. При этом медиана TTP была также больше и составила 42 мес.[133]

R + кладрибин (RCl). Вторая линия: как минимум PR достигнут у 59 % из 13 больных.[134]

R + кладрибин + циклофосфамид (RClC). Первая линия: общий ответ — у 94 % больных, у 18 % из них — PR (17 больных);[127] среднее время до получения ответа — 2,4 мес.; средняя продолжительность ответов — 58,6 мес.[135]

R + флударабин (RF). Первая линия: 90–95 % общих ответов у 32–42 больных MW.[126,136] Вторая линия: у 32 больных CR = 7 %, PR = 74 %; медиана TTP составила 17 мес.[137]

R + флударабин + циклофосфамид (RFC): в обеих линиях в целом эффективность режима (как минимум, достижение PR) составила 69–70 % у 44 больных во всех сериях.[126,138,139] Средняя продолжительность ответов была равна 8 мес.[139]

R + дексаметазон + циклофосфамид (DRC). Только первая линия: общий ответ достиг 83 % у 72 больных (CR = 7 % и PR = 74 %). Среднее время до получения ответа — 4,1 мес. (от 0,7 до 14 мес.); 2-летняя безрецидивная выживаемость — 90 %. Эффект «IgM-flare» наблюдался у 32 % пациентов (при этом увеличение уровня PIgM более чем на 25 % от исходного отмечено у $^1/_3$ из них).[140,141] Гематологическая токсичность III–IV степени зарегистрирована у 9 % пациентов.

При необходимости достижения быстрого ответа (СПВ, выраженная криоглобулинемия или органомегалия, прежде всего спленомегалия или значительное увеличение внутригрудных лимфоузлов) следует использовать на первоначальном этапе лечения комбинированные режимы с ритуксимабом. Лидером является режим R-CHOP. К его заслугам относятся достижение быстрого, результативного и относительно продолжительного эффекта после проведения одного или чуть более курсов, отсутствие выраженной миелотоксичности, возможность планирования и проведения в дальнейшем у части пациентов высокодозных режимов терапии с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток периферической крови. Поскольку терапия, включающая аналоги пуринов, является миелосупрессивной и, как показывают последние исследования, увеличивает риск трансформации в миелодиспластический синдром и синдром Рихтера,[142,143] ее использование в первой линии должно быть ограничено, особенно у молодых пациентов. Режим R-FC требует дальнейших изучений.

Талидомид. В 2001–2003 гг. появились сообщения о попытке лечения в качестве «терапии спасения» таким препаратом, как талидомид, в качестве монотерапии и в комбинации с макролидом — кларитромицином и дексаметазоном.[144-146] Талидомид относится к группе иммуномодуляторов. Его противоопухолевый эффект состоит в блокаде ангиогенеза за счет снижения продукции ряда цитокинов (VEGF, βFGF, MP) и, как следствие, угнетения выработки стромой костного мозга интерлейкина-6 и TNF-α.

M. Dimopoulos и соавт. сообщили о достижении PR у 5 (25 %) из 20 больных (проанализированы обе линии) при терапии талидомидом в течение короткого отрезка времени.[145]

Сообщается о попытках терапии талидомидом в сочетании с ритуксимабом. У 25 больных (ранее получали лечение 20 из них) общий ответ составил 72 %, медиана TTP — 38 мес.[147]

Ввиду малого числа представленных в литературе и собственных случаев и небольшом по длительности сроке наблюдений судить об эффективности препарата в качестве второй линии в настоящий момент не представляется возможным.

Интерферон-α не имеет самостоятельного значения в лечении MW. В литературе имеются лишь немногочисленные сообщения о его положительном влиянии на процент ответов у нелеченных и рефрактерных к предыдущей терапии больных.[85,148,149] Вероятность преодоления полирезистентности с помощью интерферона-α нуждается в дальнейшем подтверждении. Его использование оправдано в качестве средства поддерживающей терапии в период достижения фазы низкого плато или ремиссии MW.

Бортезомиб. Начиная с 2005 г. по настоящее время в литературе опубликованы результаты трех самых крупных серий терапии ингибитором протеасом — бортезомибом — у больных MW обеих линий (в исследования были включены 10, 27 и 27 больных соответственно).[109,150,151] Пациенты с рецидивом и с рефрактерными формами составляли большинство. Бортезомиб вводился в монорежиме в стандартной дозе 1,3 мг/м^2 внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного курса. Количество курсов не лимитировалось и зависело от времени наступления прогрессирования MW: в среднем проводилось 6 курсов с разбросом от 2 до 74. Суммируя данные всех трех групп, можно считать, что эффект (снижение PIgM на 25 % и более) зарегистрирован у 78–85 % из 64 больных. Ответы были быстрыми с медианой чуть более 1 мес. Однако частота и степень выраженности полинейропатии как побочного эффекта данной терапии были больше, чем у пациентов с ММ и другими индолентными лимфомами. Очевидно, что при назначении бортезомиба следует использовать его малые или промежуточные дозы (0,5–0,7–1 мг/м^2).

В настоящее время проводятся исследования, касающиеся использования комбинации бортезомиб + дексаметазон + ритуксимаб (режим BDR) у больных MW в первой линии. Предварительные результаты доложены на 5-IWWM: в протокол включено 23 больных, общий ответ составил 96 %, при этом CR — 22 %.[152]

Высокодозная терапия. Современная тенденция в терапии ММ — использование высокодозной терапии мелфаланом с аутотрансплантацией стволовых клеток периферической крови или костного мозга (ауто-ТГСК) — отразилась и на родственных ей нозологических формах (в частности, на MW). Ранее (2003) были опубликованы результаты ауто-ТГСК у 61 пациента с MW во всех сериях в целом.[153-155] Больные в основном относились к категории резистентных к предшествующей терапии. CR составил 0–62 %. В 2008 г. C. Kyriakou и соавт. представили ретроспективный анализ 201 больного MW (European Bone Marrow Transplant Registry — EBMT), которым была выполнена ауто-ТГСК. Средний возраст пациентов равнялся 53 годам. 14 % из них

были резистентны к первоначальной терапии или имели рецидив MW, а у 86 % была ремиссия (CR или PR). Общая 5-летняя выживаемость (первой и второй линий) достигла 66 %, безрецидивная — 33 %. У 36 % из них в дальнейшем развился рецидив заболевания.[156] В настоящее время ауто-ТГСК используется в качестве терапии первой линии у ограниченного числа молодых больных.[157,158]

По ранее опубликованным данным (к 2003 г.), аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТГСК) выполнена у крайне незначительного числа больных MW во второй линии — не более 20 случаев.[153,155,159] Как и при ауто-ТГСК, C. Kyriakou и соавт. в 2008 г. сообщили о результатах ретроспективного анализа 106 больных MW (EBMT), которым была выполнена алло-ТГСК.[70] 30 % из них были резистентны к первоначальной терапии в момент проведения алло-ТГСК, у 70 % была ремиссия (CR или PR). Средний возраст равнялся 49 годам. Медиана времени до проведения алло-ТГСК составила 34 мес. У 18 % больных ранее была проведена алло-ТГСК. Общая 5-летняя выживаемость (первой и второй линий) достигла 63 %, безрецидивная — 48 %.

Летальность от выполнения самой процедуры составила при ауто-ТГСК 8 %,[156] при алло-ТГСК — 27–36 %[160] (при условии, что отбор пациентов проводился в возрастной группе до 60 лет).

Роль высокодозной терапии у больных MW должна быть определена по мере накопления опыта.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ

Для рефрактерных форм и рецидивов MW требуется альтернативная терапия. К новым препаратам относятся:

- леналидомид (иммуномодулятор, дериват талидомида; торговая марка — Ревлимид). Предварительные немногочисленные сообщения свидетельствуют в пользу его эффективности в комбинации с ритуксимабом у больных MW;[161]
- алемтузумаб (анти-CD52-моноклональные антитела (Campath-1H). Уже продемонстрирована его высокая активность во второй линии терапии MW;[162]
- облимерсен (ингибитор bcl-2);
- бендамустин (новый алкилирующий препарат с дополнительными свойствами аналогов пуринов, используемый в терапии ХЛЛ и других индолентных неходжкинских лимфом; торговая марка — Треанда); его комбинация с ритуксимабом находится в стадии изучения;
- иматиниб (ингибитор тирозинкиназы; торговая марка — Гливек);
- пазопаниб (ингибитор рецепторов VEGF);
- энзастаурин (ингибитор протеинкиназы C);
- перифосин (Akt-ингибитор); изучаются его комбинации с бортезомибом (являются синергистами) и бортезомибом с ритуксимабом;
- карфилзомиб (новый ингибитор протеасом — PR-171);
- вориностат (ингибитор гистоновой диацетилазы);
- новые моноклональные антитела к CD22, CD40 и CD70 (последние два — гуманизированные моноклональные антитела SGN-40 и SGN-70).

Потенциальной мишенью при MW может оказаться и интерлейкин-6. Будущее покажет, какое место займут новые препараты в лечении MW.

Особая роль в терапии MW принадлежит **плазмаферезу**. У больных с высокой макроглобулинемией, особенно с явлениями СПВ, гиперволемией и нарушениями гемостаза, этот метод является неотложным и очень эффективным.[68] При проведении лечебного плазмафереза обычно не требуется возмещения донорской плазмой или альбумином; эффект длится долго, иногда до полугода. Известны наблюдения, когда систематическими плазмаферезами удавалось добиться полной компенсации и поддерживать ее годами без применения химиопрепаратов.[61,77] Учитывая высокий риск развития вторичных нелимфатических опухолей у больных MW, а также вероятность индукции острого миелобластного лейкоза при длительной терапии алкилирующими препаратами, лечение плазмаферезами следует широко использовать, когда это возможно, до или вместо химиотерапии. Кроме того, разработана и используется техника удаления криоглобулинов с возвратом остальных белков плазмы в кровоток (криоаферез) у больных MW с СПВ и иммунокомплексными осложнениями, обусловленными криоглобулинемией.

При наличии аутоиммунного гемолиза, не купируемого гормональными и цитостатическими средствами, показана **спленэктомия**.

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, мокроты и подбором антибактериальных средств. Применяются высокие лечебные дозы иммуноглобулина (в среднем 0,1–0,4 г/кг внутривенно в зависимости от степени выраженности иммунодефицита).

С целью профилактики остеопороза, особенно при длительном приеме кортикостероидов, показано назначение бисфосфонатов (аредиа, зомета, бондронат, резорба) под контролем уровня кальция, фосфора и активности щелочной фосфатазы сыворотки крови.

Согласно рекомендациям 4-го Международного симпозиума по MW (4-IWWM), опубликованным в 2009 г.,[163] **в качестве терапии первой линии** предлагаются:

- любые комбинированные программы:
  - аналоги нуклеозидов + алкилирующие (кладрибин или флударабин + циклофосфан);
  - аналоги нуклеозидов + ритуксимаб (кладрибин или флударабин + ритуксимаб);
  - аналоги нуклеозидов + алкилирующие + ритуксимаб (кладрибин или флударабин + циклофосфан + ритуксимаб);
  - циклофосфансодержащие режимы + ритуксимаб (R-CHOP или DRC);
  - иммуномодуляторы (талидомид) + ритуксимаб;
- терапия моноклональными антителами в монорежиме (например, 1 или 2 курса ритуксимаба);
- терапия аналогами нуклеозидов в монорежиме (например, кладрибин или флударабин);
- терапия алкилирующими препаратами (например, хлорбутин).

Для терапии второй линии («терапия спасения») рекомендуются:

- повторная или альтернативная (неиспользованная ранее) терапия первой линии. Повторение одного из режимов терапии первой линии имеет смысл в тех случаях, когда продолжительность ответа на нее составляла не менее 12 мес.;
- бортезомибсодержащие режимы;
- талидомид ± кортикостероиды;
- терапия моноклональными антителами (алемтузумаб). Это по сути третья линия терапии, как говорят сами авторы рекомендаций;
- высокодозная терапия мелфаланом с ауто-ТГСК.

В тех случаях, когда возможность проведения в последующем ауто-ТГСК представляется реальной, следует исключить или существенно лимитировать терапию с использованием алкилирующих препаратов (за исключением

циклофосфана) и аналогов нуклеозидов на первом этапе лечения MW, поскольку возникают трудности с забором стволовых клеток периферической крови.

Таким образом, в настоящее время не существует какой-то одной строго специфической программы для терапии MW в первой линии. **Выбор лечебных подходов должен быть индивидуальным в каждом конкретном случае.** Если существует необходимость быстрого контроля над опухолью, предпочтение следует отдать пуриновым нуклеозидам, в то время как у больных с выраженным цитопеническим компонентом более пригодным может оказаться ритуксимаб (DRC или комбинация ритуксимаба с талидомидом). При исходно высоком уровне PIgM в сыворотке (риск развития СПВ) целесообразно до начала лечения выполнить сеансы лечебного плазмафереза, особенно если последующая терапия будет включать в себя ритуксимаб (R-CHOP, DRC, RF, R-FC). Низкий уровень PIgM при наличии цитопении также требует назначения в первую очередь ритуксимаба. Если MW осложняет БХГА или периферическая полинейропатия, опять же выбор терапии должен предполагать включение комбинированных режимов с ритуксимабом. Программа VAD используется при наличии хронической почечной недостаточности (редкие случаи). Пожилые пациенты с медленно прогрессирующими формами MW не нуждаются в терапии «продвинутыми» схемами ПХТ. Предпочтение следует отдавать алкилирующим препаратам (хлорбутин ± кортикостероиды, режим M2). По нашему мнению, в зарубежной литературе протокол M2 необоснованно обойден вниманием. Тем не менее мы до сих пор активно и с эффектом применяем его на первоначальном этапе терапии MW. Программы с использованием ритуксимаба, аналогов нуклеозидов и их комбинаций в первой линии терапии ввиду небольшого количества собственных случаев (порядка 30) нуждаются в дальнейшей проверке. Кроме того, по нашему мнению, в программы RF, RCl, R-FC и R-ClC целесообразно включать кортикостероиды (не менее 60 мг в сутки внутрь в течение 1 нед. с последующим постепенным снижением и отменой к 15-му дню от начала курса), несмотря на то что комбинация флударабина с кортикостероидами заметно увеличивает частоту инфекционных осложнений (необходима профилактическая антибактериальная деконтаминация кишечника на фоне проведения ПХТ). Минимальный опыт по применению бортезомиба и талидомида при рецидиве или рефрактерных формах MW требует продолжения исследований.

Выживаемость больных MW варьирует от 36 до 117 мес.,[68] составляя, по нашим данным, в среднем 82 мес. (около 7 лет) от момента постановки диагноза.[61] По данным литературы, медиана выживаемости составляет от 5 до 10 лет в различных сериях.[104]

ЛИТЕРАТУРА

1. *Waldenström J.* Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome? Acta Med. Scand.,1944; 117: 216–47.

2. *Дульцин М. С., Лорие Ю. И.* К вопросу о диспротеинемиях (первое описание в отечественной литературе. Клин. мед. 1958; 36(7): 38–46.

3. *Harris N. L., Jaffe E. S., Stein H.* et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361–92.

4. *Berger F., Isaacson P.G., Pris M.A.* et al. Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. In: World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumorous of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. E. S. Jaffe, N. L. Harris, H. Stein, W. Vardiman (eds.). Lyon: IARC Press, 2001; 132–4.

5. *Owen R. G., Treon S. P., Al-Katib A.* et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 110–5.

6. *Treon S. P., Dimopoulos M., Kyle R.* Defining Waldenström's macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 107–9.

7. *Swerdlow S. H., Berger F., Pileri S. A.* et al. Lymphoplasmacytic lymphoma. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. S. H. Swerdlow et al. (eds.) Lyon: IARC Press, 2008; 194–5.

8. *Kubagawa H., Vogler L., Conrad M.* et al. The extent of clonal involvement in multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. Fed. Proc. 1978; 37: 1765.

9. *Preud'homme J.-L., Seligmann M.* Immunoglobulins on the surface of lymphoid cells in Waldenström's macroglobulinemia. J. Clin. Invest. 1972; 51: 701–5.

10. *Salmon S. E.* Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma. Semin. Hematol. 1973; 10: 135–44.

11. *Ricci C., Cascio G., Anania A.* et al. The clinical and cellular aspects of Waldenström's macroglobulinemia. Archiv du Geschwulstforsch. 1988; 58: 267–74.

12. *Kyle R. A.* Waldenström's macroglobulinemia. In: Myeloma. Biology and Management. J. S. Malpas, D. E. Bergsagel, R. A. Kyle (eds.). Oxford: Univers. Press, 1995; 543–64.

13. *Groves F., Travis L., Devesa S.* et al. Waldenström's macroglobulinemia: incidence patterns in the United States, 1988–1994. Cancer 1998; 82: 1078–81.

14. *Morton L. M. Wang S. S., Devesa S. S.* et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. Blood 2006; 107: 265–76.

15. *Blattner W. A., Garber J. E., Mann D. L.* et al. Waldenström's macroglobulinemia and autoimmune disease in a family. Ann. Intern. Med. 1980; 93: 830–2.

16. *Fine J. M., Muller J. Y., Rochu D.* et al. Waldenström's macroglobulinemia in monozygotic twins. Acta Med. Scand. 1986; 220: 369–73.

17. *Massari R., Fine J. M., Metais R.* Waldenström's macroglobulinemia observed in two brothers (letter to the editor). Nature 1962; 196: 176–8.

18. *Renier G., Ifrah N., Chevailler A.* et al. Four brothers with Waldenström's macroglobulinemia. Cancer 1989; 64: 1554–9.

19. *McMaster M. L.* Familial Waldenström's macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 146–52.

20. *Treon S. P., Hunter Z., Aggarwal A.* et al. Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia. Ann. Oncol. 2006; 17: 488–94.

21. *Epenetos A. A., Rohatiner A., Slevin M., Woothipoom W.* Ankylosing spondylitis and Waldenström's macroglobulinemia: a case report. Clin. Oncol. 1980; 6: 83–4.

22. *Williamson L. M., Greaves M., Waters J. R., Harling C. C.* Waldenström's macroglobulinemia: three cases in shoe repairers. Br. J. Med. 1989; 298: 498–9.

23. *Landgren O., Gridley G., Engels E. A.* et al. Chronic immune stimulation and subsequent Waldenström's macroglobulinemia. Proceedings of the 5th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia, Stockholm, Sweden 2008 (Adstr 118).

24. *Giordano T.* Role of hepatitis C in Waldenström's macroglobulinemia. Proceedings of the 5th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia, Stockholm, Sweden 2008 (Abstract 117).

25. *Leleu X., O'Connor K., Ho A. W.* Hepatitis C viral infection is not associated with Waldenström's macroglobulinemia. Am. J. Hematol. 2007; 82: 83–4.

26. *Veneri D., Agel H., Franchini M.* et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in IgM-type monoclonal gammopathy of uncertain significance and Waldenström's macroglobulinemia. Am. J. Hematol. 2004; 77: 421.

27. *Stone S. A., Lennette E. T., Newman J. T.* et al. Serologic prevalence of antibody to human herpes virus type 8 in patients with various monoclonal gammopathies. Leuk. Lymph. 2000; 37: 197–203.

28. *Kyle R. A., Therneau T. M., Rajkumar S. V.* et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. New Engl. J. Med. 2002; 346: 564–9.

29. *Kyle R. A., Benson J., Larson D.* et al. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström's macroglobulinemia. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 17–8.

30. *Steingrimsdottir H., Haraldsdottir V., Olafsson I.* et al. Monoclonal gammopathy: natural history studied with a retrospective approach. Haematol. 2007; 92: 1131–4.

31. *McMaster M. L., Kristinsson S. Y., Turesson I.* et al. Novel aspects pertaining to the relationship of Waldenström's macroglobulinemia, IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance, polyclonal gammopathy, and hypoglobulinemia. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 19–22.

32. *Sahota S. S., Forconi F., Ottensmeier C. H.* et al. Typical Waldenström's macroglobulinemia is derived from a B-cell arrested after cessation of somatic mutation but prior to isotype switch events. Blood 2002; 100: 1505–7.

33. *Sahota S. S., Forconi F., Ottensmeier C. H., Stevenson F. K.* Origins of the malignant clone in typical Waldenström's macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 136–41.

34. *Garcia-Sanz R., Martin-Jiminez P., Ocio E. M.* et al. Immunoglobulin gene rearrangements in Waldenström's macroglobulinemia. Proceedings of the 5th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia, Stockholm, Sweden 2008 (Abstract 113).

35. *Martin-Jiminez P., Garsia-Sanz R., Sarasquete M. E.* et al. Functional class switch recombination may occur «in vivo» in Waldenström's macroglobulinemia. Br. J. Haematol. 2007; 136: 114–6.

36. *Sahota S. S., Babbage G., Weston-Bel N. Y.* CD27 in defining memory B-cell origins in Waldenström's macroglobulinemia. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 33–5.

37. *Ioachim H. L., Medeiros L. J.* Lymphoplasmacytic lymphoma. In: Ioachim's Lymph Node Pathology, 4th ed. H. L. Ioachim, L. J. Medeiros (eds.). Wolters Klumer: Lippincort Williams &Wilkins, 2009; 362–73.

38. *Owen R. G., Barrans S. L., Richards S. J.* et al. Waldenström's macroglobulinemia. Development of diagnostic criteria and identification of prognostic factors. Am. J. Clin. Pathol. 2001; 116: 420–8.

39. *Chang H., Qi S., Trieu Y.* et al. Prognostic relevance of 6q deletion in Waldenström's macroglobulinemia: a multicenter study. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 36–8.
40. *Schop R., Fonseca R.* Genetics and cytogenetics of Waldenström's macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 142–5.
41. *Schop R. F., Van Wier S. A., Xu R.* et al. 6q deletion discriminates Waldenström's macroglobulinemia from IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Cancer Genet. Cytogenet. 2006; 169: 150–3.
42. *Terre C., Nguyen-Khac F., Barin C.* et al. Trisomy 4, a new chromosomal abnormality in Waldenström's macroglobulinemia: a study of 39 cases. Leukemia 2006; 20: 1634–6.
43. *Mansoor A., Medeiros J., Weber D.* et al. Cytogenetic findings in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia. Chromosomal abnormalities are associated with the polymorphous subtype and an aggressive clinical course. Am. J. Clin. Pathol. 2001; 116: 543–9.
44. *Ocio E. M., Schop R. F., Gonzalez B.* et al. 6q deletion in Waldenström's macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis. Br. J. Haematol. 2007; 136: 80–6.
45. *Chong Y., Lau L., Lui W.* et al. A case of t(8;14) with total and partial trisomy 3 in Waldenström's macroglobulinemia. Cancer Genet. Cytogenet. 1998; 103: 65–7.
46. *Nishida K., Taniwaki M., Misawa S., Abe T.* Nonrandom rearrangement of chromosome 14 at band q32-33 in human lymphoid malignancies with B-cell phenotype. Cancer Res. 1989; 49: 1275.
47. *San Roman C., Ferro T., Guzman M., Odriozola J.* Clonal abnormalities in patients with Waldenström's macroglobulinemia with special reference to a Burkitt — type t(8;14). Cancer Genet. Cytogenet. 1985; 18: 155.
48. *Cook J. R., Aguelera N. I., Reshmi-Skarja* et al. Lack of PAX5 rearrangements in lymphoplasmacytic lymphomas: reassessing the reported association with t(9;14). Hum. Pathol. 2004; 35: 447–54.
49. *Hunter Z. R., Branagan A. R., Manning R.* et al. CD5, CD10, and CD23 expression in Waldenström's macroglobulinemia. Clin. Lymph. 2005; 5: 246–9.
50. *Konoplev S., Medeiros L. J., Bueso-Ramos C. F.* et al. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia. Am. J. Clin. Pathol. 2005; 124: 414–20.
51. *Owen R. G.* Developing diagnostic criteria in Waldenström's macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 196–200.
52. *Pangalis G., Kyrtsonis M.-C., Kontopidou F.* et al. Differential diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia from other low-grade B-cell lymphoproliferative disorders. Semin. Oncol. 2003; 30: 201–5.
53. *Remstein E., Hanson C., Kyle R.* Despite apparent morphologic and immunophenotypic heterogeneity, Waldenström's macroglobulinemia is consistently composed of cells along a morphologic continuum of small lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells. Semin. Oncol. 2003; 30: 182–6.
54. *San Miguel J. F., Vidriales M., Ocio E.* et al. Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 187–95.
55. *Kyle R. A., Garton J. P.* The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. Mayo Clin. Proc. 1987; 62: 719–31.
56. *Facon T., Brouillard M., Duhamel A.* et al. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinemia: a report of 167 cases. — J. Clin. Oncol. 1993; 11: 1553–8.
57. *Krajny M., Pruzanski W.* Waldenström's macroglobulinemia: a review of 45 cases. Canad. Med. Assoc. J. 1976; 114: 899–905.
58. *MacKenzie M. R., Fudenberg H. H.* Macroglobulinemia: an analysis of forty patients. Blood 1972; 39: 874–89.
59. *Синицина Т. В.* Лимфатические опухоли с секрецией моноклональных иммуноглобулинов: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1989; 23.
60. *Андреева Н. Е., Балакирева Т. В.* Макроглобулинемия Вальденстрема. В кн.: Клиническая онкогематология, 2-е изд. М. А. Волкова (ред.). М.: Медицина, 2007; 874–84.
61. *Андреева Н. Е., Чернохвостова Е. В.* Иммуноглобулинопатии. М.: Медицина, 1985; 240.
62. *Dimopoulos M. A., Alexanian R.* Waldenström's macroglobulinemia. Blood 1994; 83: 1452–9.
63. *Dimopoulos M. A., Kyle R., Anagnostopoulos A., Treon S. P.* Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 1564–77.
64. *Foerster J.* Waldenström's macroglobulinemia. In: Wintrobe's Clinical Hematology. G. R. Lee et al. (eds.) Philadelphia: Lea and Febinger, 1993; 2250–9.
65. *Berman H. H.* Waldenström's macroglobulinemia with lytic osseous lesions and plasma cell morphology. Am. J. Clin. Pathol. 1975; 63: 397–402.
66. *Яворковский Л. И.* Парапротеинемия и ее клиническое значение. Рига: Звайгзне, 1981; 255.
67. *Gertz M. A., Kyle R. A.* Hyperviscosity syndrome. J. Intens. Care Med. 1995; 10: 128–41.
68. *Мокеева Р. А.* Клинические аспекты макроглобулинемии Вальденстрема: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1977; 20.
69. *Kwaan H. C., Bongu A.* The hyperviscosity syndromes. Semin. Thomb. Hemost. 1999; 25: 199–208.
70. *Fahey J. L., Barth W. F., Solomon A.* Serum hyperviscosity syndrome. J. Am. Med. Assoc. 1965; 192: 120–3.
71. *Ксензова Т. И.* Гемокоагуляционные нарушения при моноклональных иммуноглобулинопатиях: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1997; 24.
72. *Lackner H.* Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. Semin. Hematol. 1973; 10: 125.
73. *Perkinks H. A., MacKenzie M. R., Fudenberg H. H.* Hemostatic defects in dysproteinemias. Blood 1970; 35: 694–707.
74. *Varticovski L., Pick A. I., Schattner A., Shoenfeld Y.* Antiplatelet and anti-DNA IgM in Waldenström's macroglobulinemia and ITP. Am. J. Hematol. 1987; 24: 351–5.
75. *Brouet J. C., Clauvel J. P., Danon F.* et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. Am. J. Med. 1974; 57: 775.
76. *Han T., Samadori N., Takeuchi J.* et al. Clonal chromosome abnormalities in patients with Waldenström's and CLL-associated macroglobulinemia. Blood 1983; 75: 861.
77. *Stone M. J.* Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 97–9.
78. *Dimopoulos M. A., Panayiotidis P., Moulopoulos L. A.* et al. Waldenström's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 214–26.
79. *Goveric P. D., Kassad H. J., Levo Y.* et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow up of 40 patients. Am. J. Med. 1980; 69: 287.
80. *Dimopoulos M. A., Hamilos G., Zervas K.* et al. Survival and prognostic factors after initiation of treatment in Waldenström's macroglobulinemia. Ann. Oncol. 2003; 14: 1299–305.
81. *Dimopoulos M. A., Weber D., Kantarjian H.* et al. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy of patients with Waldenström's macroglobulinemia previously treated with fludarabine. Ann. Oncol. 1994; 5: 288–9.
82. *Berentsen S., Ulvestad E., Langholm R.* et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematol. 2006; 91: 460–6.
83. *Berentsen S.* Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia in Waldenström's macroglobulinemia. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 110–2.
84. *Bj rkholm M.* Lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström's macroglobulinemia. In: The Lymphomas, 2nd ed. G. P. Cannelos, T. A. Lister, B. Young (eds.). Saunders: Elsevier, 2006; 374–80.
85. *De Rosa G., De Renzo A., Buffardi S., Rotoli B.* Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with interferon. Hematol. 1989; 74: 313–5.
86. *Kelly J. J., Adelman L. S., Berkman E., Bhan I.* Polyneuropathies associated with IgM monoclonal gammopathies. Arch. Neurol. 1988; 45: 1355.
87. *Merlini G., Baldini L., Broglia C.* et al. Prognostic factors in symptomatic Waldenström's macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 211–5.
88. *Nobile-Orazio E.* IgM paraproteinaemic neuropathies. Curr. Opin. Neurol. 2004; 17: 599–605.
89. *Kyle R. A.* Monoclonal proteins in neuropathy. Neurol. Clin. 1992; 10: 713–34.
90. *Nobile-Orazio E., Marmiroli P., Baldini L.* et al. Peripheral neuropathy in macroglobulinemia: incidence and antigen-specificity of M-proteins. Neurology 1987; 37: 1506–14.
91. *Vital A.* Paraproteinemic neuropathies. Brain Pathol. 2001; 11: 399–407.
92. *Weiss M. D., Dalakas M. C., Lauter C. J.* et al. Variability in the binding of anti-MAG and anti-SGPG antibodies to target antigens in demyelinating neuropathy and IgM paraproteinemia. J. Neuroimmunol. 1999; 95: 174–84.
93. *Dalakas M. C., Engel W. K.* Polyneuropathy with monoclonal gammopathy. Ann. Neurol. 1981; 10: 45.
94. *Latov N., Braun P. E., Gross R. B.* et al. Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy identification of the myelin antigens that react with human paraproteins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1981; 78: 7139.
95. *Nobile-Orazio E.* Antigenic determinations in IgM paraprotein-related neuropathies. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 107–9.
96. *Pavord S. R., Murphy P. T., Mitchell V. E.* POEMS syndrome and Waldenström's macroglobulinemia. J. Clin. Pathol. 1996; 49: 181–2.
97. *Isaac J., Herrera G. A.* Cast nephropathy in a case of Waldenström's macroglobulinemia. Nephron. 2002; 91: 512–5.
98. *Kyle R. A.* Monoclonal gammopathies and the kidney. Ann. Rev. Med. 1989; 40: 53.
99. *Morel-Maroger L., Basch A., Danon F.* et al. Pathology of the kidney in Waldenström's macroglobulinemia. New Eng. J. Med. 1970; 283: 123–9.
100. *Dussol B., Kaplanski G., Daniel L.* et al. Simultaneous occurrence of fibrillary glomerulopathy and AL amyloid. Nephrol. Dial. Transplant. 1998; 13: 2630–2.
101. *Forget B. G., Squires J. W., Seldon H.* Waldenström's macroglobulinemia with generalized amyloidosis. Arch. Intern. Med. 1966; 118: 363.
102. *Kyle R., Treon S., Alexanian R.* et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 116–20.
103. *Tsuji M., Ochiai S., Taka T.* et al. Nonamyloidotic nephrotic syndrome in Waldenström's macroglobulinemia. Nephron. 1990; 54: 176–8.
104. *Vijay A., Gertz M. A.* Waldestr m's macroglobulinemia. Blood 2007; 109: 5096–103.
105. *Gertz M. A., Kyle R. A., Noel P.* Primary systemic amyloidosis: a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenström's macroglobulinemia. J. Clin. Oncol. 1993; 11: 914–20.
106. *Gertz M. A., Kyle R. A.* Amyloidosis with IgM monoclonal gammopathies. Semin. Oncol. 2003; 30: 325–8.
107. *Brandt J. L., Davidoff A., Bernstein L. H.* et al. Small-intestinal involvement in Waldenström's macroglobulinemia: case of report and review of the literature. Dig. Dis. Sci. 1981; 26: 174–80.
108. *Андреева Н. Е.* Моноклоновая макроглобулинемия. Вопросы патогенеза и клинической интерпретации. Тер. арх. 1980; 9: 17–22.

109. *Chen C., Kouroukis C., White D.* et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 1570–5.
110. *Yin C. C., Lin P., Carney D. A.* et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma associated with IgM paraprotein. Am. J. Clin. Pathol. 2005; 123: 594–602.
111. *Ocio E. M., Hernandez J. M., Mateo G.* et al. Immunophenotypic and cytogenetic comparison of Waldenström's macroglobulinemia with splenic marginal zone lymphoma. Clin. Lymph. 2005; 5: 241–5.
112. *Андреева Н. Е., Литвиненко А. И., Яковлева С. В., Соколова О. М.* Миелома, секретирующая иммуноглобулин М (сообщение о двух случаях). Тер. арх. 1992; 10: 39–42.
113. *Takahashi K., Yamamura F., Motoyama H.* IgM myeloma — its distinction from Waldenström's macroglobulinemia. Acta Pathol. Jap. 1986; 36: 1553–63.
114. *Vladutiu A. O., Sielski L.* Macroglobulinemia or multiple myeloma? Lancet 1973; 1: 1122–3.
115. *Zarrabi M. H., Stark R. S., Kane P.* et al. IgM myeloma, a distinct entity in the spectrum of B cell neoplasia. Am. J. Clin. Pathol. 1981; 75: 1–10.
116. *Valdez R., Finn W. G., Ross C. W.* et al. Waldenström's macroglobulinemia caused by extranodal marginal zone B-cell lymphoma: a report of six cases. Am. J. Clin. Pathol. 2001; 116: 683–90.
117. *Андреева Н. Е.* Моноклоновые иммуноглобулинопатии (иммуноглобулинсекретирующие опухоли и другие парапротеинемии): Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1981; 40.
118. *Levine A. M., Lichtenstein A., Gresik M. V.* et al. Clinical and immunologic spectrum of plasmacytoid lymphocytic lymphoma without serum monoclonal IgM. Br. J. Haematol. 1980; 46: 225–33.
119. *Morel P., Duhamel A., Gobbi P.* et al. International prognostic scorring system (IPSS) for Waldenström's macroglobulinemia (WM). Blood 2006; 108: abstract 127.
120. *Waldenström J.* To treat or not to treat, this is the real question. Leuk. Res. 1991; 15: 407.
121. *Kimby E., Treon S. P., Anagnostopoulos A., Dimopoulos M.* et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Clin. Lymph. Myeloma 2006; 6: 380–3.
122. *Ngan S., Rohatiner A., Matthews J.* et al. Waldenström's macroglobulinemia: a retrospective analysis of 40 patients from 1972 to 2001. Semin. Oncol. 2003; 30: 236–8.
123. *Merlini G., Treon S. P.* Waldenström's disease. In: Multiple Myeloma and Related Disorders. G. Gahrton et al. (eds.) Arnold, 2004; 429–51.
124. *Riddel S., Johnson J. B., Rayner H. L.* et al. Response of Waldenström's macroglobulinemia to pentostatin (2-deoxycoformycin). Cancer Treat. Rep. 1985; 70: 546–8.
125. *Leblond V., Choquet S.* Fludarabine in Waldenström's macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 239–42.
126. *Tedeschi A., Alamos S. M., Ricci F.* et al. Fludarabine-based combination therapies for Waldenström's macroglobulinemia. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 67–70.
127. *Weber D., Dimopoulos M., Delasalle K.* et al. 2-chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenström's macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 243–7.
128. *Dimopoulos M. A., Zervas C., Zomas A.* et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 2327–33.
129. *Gertz M. A., Rue M., Blood E.* et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström's macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). Leuk. Lymph. 2004; 45: 2047–55.
130. *Treon S. P., Emmanouilides C., Kimby E.* et al. Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. Ann. Oncol. 2005; 16: 132–8.
131. *Globrial I. M., Fonseca R., Greipp P. R.* et al. Initial immunoglobulin M «flare» after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström's macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. Cancer 2004; 101: 2593–8.
132. *Dimopoulos M. A., Kastritis E., Roussou M.* Rituximab-based treatments in Waldenström's macroglobulinemia. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 59–61.
133. *Buske C., Hoster E., Dreyling M.* et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Leukemia 2009; 23: 153–61.
134. *Laszlo D., Rabascio C., Andreola G.* et al. Expression of the human concentrative nucleotide transporter (hCNT1) gene correlates with clinical response in patients affected by Waldenström's macroglobulinemia (WM), undergoing a combination treatment with cladribine (2-CDA) and rituximab. Blood, 2007; 110: 408a (Abstract 1357).
135. *Thomas S. K., Gavino M., Alexanian R.* et al. 2-CDA-Cyclophosphamide +/– Rituximab for symptomatic WM. Haematol. 2007; 92: PO-1227.
136. *Treon S. P., Wasi P., Emmanouilides C. A.* et al. Combination therapy with rituximab and fludarabine is highly active in Waldenström's macroglobulinemia. Blood 2002; 100: 211a.
137. *Treon S. P., Branagan A., Wasi P.* et al. Combination therapy with rituximab and fludarabine in Waldenström's macroglobulinemia. Blood 2004; 104: abstract 753.
138. *Tedeschi A., Alamos S. M., Ricci F.* et al. Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia: an effective regimen requiring a new category of response criteria and a delayed assessment of results. Blood 2007; 110: 388a (Abstract 1290).
139. *Vargaftig J., Mahe B., Le Gouill* et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab (RFC) in Waldenström's macroglobulinemia (WM): results in 25 patients. Haematol. 2007; 92: PO-1226.
140. *Dimopoulos M. A., Kyrtsonis M. C., Tsatalas C.* et al. Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia (WM) with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide (abstract). Blood 2004; 104: 215a (Abstract 752).
141. *Dimopoulos M. A., Anagnostopoulos A., Kyrtsonis M. C.* et al. Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3344–9.
142. *Leblond V., Tamburini J., Levy V.* et al. Incidence of disease transformation and development of MDS/AML in 165 patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM) treated with fludarabine (F)-based regimen in three studies (French Cooperative Group on CLL/WM). Blood 2007; 110: 388a (Abstract 1291).
143. *Leleu X., Manning R., Soumerai J.* et al. Increased incidence of disease transformation and development of MDS/AML in Waldenström's macroglobulinemia patients (WM) treated with nucleoside analogs. Haematol. 2007; 92: WM 3.10.
144. *Coleman M., Leonard J. P., Michaeli J.* et al. Biaxin, low-dose thalidomide, and dexamethasone for the treatment of myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. Leuk. Lymph. 2002; 43: 1777–82.
145. *Dimopoulos M. A., Zomas A., Viniou N. A.* et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with thalidomide. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 3596–601.
146. *Dimopoulos M. A., Tsatalas C., Zomas A.* et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with single agent thalidomide or with the combinations of clarithromycin, thalidomide and dexamethasone. Semin. Oncol. 2003; 30: 265–9.
147. *Treon S. P., Soumerai J. D., Branagan A. R.* et al. Thalidomide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. Blood 2008; 112: 4452–7.
148. *Bhavnani M., Marples J., Lin Yin J. A.* Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with a interferon. J. Clin. Pathol. 1990; 43: 437.
149. *Rotoli B., De Renzo A., Frigeri F.* et al. A phase II trial on alpha-interferon (alpha INF) effect in patients with monoclonal IgM gammopathy. Leuk. Lymph. 1994; 13: 463–9.
150. *Dimopoulos M. A., Anagnostopoulos A., Kyrtsonis M.* et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. Haematol. 2005; 90: 1655–8.
151. *Treon S. P., Hunter Z., Matous J.* et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapse/refractory Waldenström's macroglobulinemia: Results of WMCTG trial 03-248. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 3320–5.
152. *Treon S.P., Ioakimidis L., Soumerai J. D.* et al. Primary therapy of Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone and rituximab: Results of WMCTG clinical trial 05-180. Proceeding of the 5th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia, Stockholm, Sweden 2008 (Abstract 36).
153. *Anagnostopoulos A., Aleman A., Giralt S.* Autologous and allogeneic stem cell transplantation in Waldenström's macroglobulinemia: review of the literature and future directions. Semin. Oncol. 2003; 30: 286–90.
154. *Munshi N. C., Barlogie B.* Role for high dose therapy with autologous hematopoietic stem cell support in Waldenström's macroglobulinemia. Semin. Oncol. 2003; 30: 282–5.
155. *Tournilhac O., Leblond V., Tabrizi R.* et al. Transplantation in Waldenström's macroglobulinemia — the French experience. Semin. Oncol. 2003; 30: 291.
156. *Kyriakou H.* Haematopoietic stem cell transplantation for Waldenström's macroglobulinemia (WM) patients. Proceeding of the 5th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia, Stockholm, Sweden 2008 (Abstract 146).
157. *Anagnostopoulos A., Hari P. M., Perez W. S.* et al. Autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with Waldenström's macroglobulinemia. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 845–54.
158. *Dreger P., Schmitz N.* Autologous stem cell transplantation as part of first-line treatment of Waldenström's macroglobulinemia. Biol. Blood Marrow Transplant. 2007; 13: 623–4.
159. *Maloney D. C., Sandmaier B. M., Maris M.* et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Waldenström's macroglobulinemia — Replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effect. Blood 2003; 102: 472b.
160. *Dhedin N., Tabrizi R., Bulabois P. E.* et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Waldenström's macroglobulinemia (WM): Update of the French experience in 54 cases. Haematol. 2007; 92: PO-1229 (abstract).
161. *Treon S. P., Soumerai J. D., Branagan A. R.* et al. Lenalidomide and Rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. Clin. Cancer Res. 2009; 15: 355–60.
162. *Owen R. G., Hillmen P., Rawstron A. C.* CD52 expression in Waldenström's macroglobulinemia: implications for alemtuzumab therapy and response assessment. Clin. Lymph. 2005; 5: 278–81.
163. *Dimopoulos M. A., Gertz M. A., Kastritis E.* et al. Update on Treatment Recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 120–6.

Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение

Е. А. Барях, С. К. Кравченко, Т. Н. Обухова, Е. Е. Звонков, А. М. Кременецкая, Г. А. Клясова, А. Ю. Терехова, А. И. Воробьев

Р Е Ф Е Р А Т

Лимфома Беркитта (ЛБ) является наиболее агрессивной В-клеточной опухолью с высокой фракцией пролиферирующих клеток (Ki-67 около 100 %) и типичными хромосомными аномалиями (t(8;14)(q24;q32), реже — t(2;8)(p12;q32), t(8;22)(q24;q11)). Выделяют три клинических варианта ЛБ: эндемический, спорадический и ассоциированный с ВИЧ, каждый из которых различается по клиническим проявлениям, морфологической картине и биологическим особенностям. Наиболее часто поражаются экстранодальные органы. Вовлечение в опухолевый процесс ЦНС и костного мозга типично для всех трех клинических вариантов. Стадирование ЛБ осуществляется в соответствии с классификацией S. B. Murphy. 80 % пациентов имеют генерализованные стадии заболевания (III, IV или В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), L3-вариант). Несмотря на высокую пролиферативную активность, ЛБ является одной из наиболее химиочувствительных опухолей. Интенсификация химиотерапии и сокращение ее продолжительности позволили достичь ремиссии у 85–90 % больных и увеличить 5-летнюю общую выживаемость до 60–85 % в зависимости от стадии заболевания. Часть педиатрических протоколов успешно использовалась у взрослых пациентов с ЛБ. Новые высокоинтенсивные программы LMB и CODOX-M/IVAC позволили получить лучшие результаты в сравнении с менее интенсивными протоколами. Однако полученные результаты уступали таковым у детей. Данную ситуацию объясняли более частым поражением костного мозга и ЦНС, большей токсичностью интенсивных режимов ПХТ. В Гематологическом научном центре 37 пациентов с ЛБ включены в исследование, проводимое с августа 2003 г. по декабрь 2008 г. Лечение проводилось по экспериментальному высокоинтенсивному протоколу ЛБ-М-04. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 97 %, 5-летняя общая — 88 %. Данная программа позволяет достичь быстрой регрессии опухоли и сократить продолжительность лечения за счет интенсификации химиотерапии при приемлемой токсичности. К неблагоприятным прогностическим факторам, требующим интенсификации терапии, относят возраст старше 15 лет, женский пол, повышение активности лактатдегидрогеназы, поражение костного мозга и ЦНС, большую опухолевую масса по типу «bulky disease», высокий международный прогностический индекс.

Ключевые слова

лимфома Беркитта, беркиттоподобная лимфома, эндемический вариант, спорадический вариант.

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Burkitt's Lymphoma: Clinical Characterization, Diagnostic and Treatment

E. A. Baryakh, T. N. Obukhova, S. K. Kravchenko, E. E. Zvonkov, A. M. Kremenetskaja, G. A. Klyasova, A. J. Terehova, A. I. Vorobjov

SUMMARY

Burkitt's lymphoma (BL) is the most aggressive B-cell lymphoid neoplasm, which growth fraction approximates 100 %. BL has specific chromosomal abnormalities (t(8;14)(q24;q32), rarely — t(2;8)(p12;q32), t(8;22)(q24;q11)). Three clinical variants of BL are recognized (endemic, sporadic and immunodeficiency-associated BL), each manifesting differences in clinical presentation, morphology and biology. Extranodal sites are most often involved with some variation according to the clinical variants. In all three clinical variants patients are at risk for central nervous system and bone marrow involvement. BL patients are staged according to the system of S. B. Murphy. 80 % of patients present at advanced stages (III, IV or L3 B-ALL)/ Despite the rapid proliferative rate, BL is one of the most chemosensitive lymphoid neoplasm. The intensification and shorter treatment duration of chemotherapy allowed the remissions in 85–90 % cases and increased 5-year survival up to 60–65 % (depending on the stage of the disease). Several pediatric regimens have been quite successful in the treatment of adult cases of BL. New short-term high-intensive protocols LMB and CODOX-M/IVAC made it possible to obtain much better results compared with less intensive protocols. However, these results were worse than those in children. This fact can be accounted for by the more frequent bone marrow and CNS involvement and different drug metabolism in adults which increases toxicity of intensive chemotherapy regimens. 37 patients participated in the study performed in the Russian Hematological Research Center between August 2003 and December 2008. The treatment was based on experimental high intensive protocol BL-M-04. The 5-year disease-free survival was 97 % with 5-year overall survival of 89 %. The use of this protocol can achieve rapid tumor regression with a short treatment duration due to chemotherapy intensification and acceptable toxicity. Unfavorable prognostic factors, which require intensive treatment include the following: age > 15 years, female sex, elevated serum LDH, bone marrow and CNS involvement, bulky disease, high International Prognostic Index (IPI).

Keywords:

Burkitt's lymphoma, Burkitt-like lymphoma, endemic variant, sporadic variant.

Russian Hematological Scientific Center, RAMS, Moscow

Контакты: baryakh@mail.ru

Принято в печать: 26 мая 2009 г.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Беркитта (ЛБ) — гетерогенная группа преимущественно экстранодальных высокоагрессивных В-клеточных лимфом с высокой фракцией пролиферирующих клеток (Ki-67 около 100 %) и типичными хромосомными аномалиями (t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24) или t(8;22)(q24;q11)), различающихся по клиническим проявлениям и морфологической картине.

Первое упоминание об опухоли лицевого скелета (поражение челюстей, орбиты) у темнокожих детей-аборигенов из Уганды относится к 1897 г. В качестве самостоятельной нозологической формы ЛБ впервые была описана и выделена английским хирургом, путешественником и фотографом Денисом Беркиттом в 1958 г.[1] Впоследствии данная форма была названа эндемичным вариантом ЛБ (эЛБ). Позже, в 1961 г. O'Conor и соавт. описали гистологическую картину опухоли, охарактеризовав ее как лимфобластную лимфому низкой степени дифференцировки с наличием большого числа гистиоцитов. В 1964 г. была установлена связь ЛБ и вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ).[2] Первое описание спорадического варианта (т. е. ЛБ в неэндемичной зоне) относится к 1965 г.[3] В классификации Раппопорта (1966) ЛБ была выделена как недифференцированная, типа Беркитта, в Рабочей формулировке (1982) — злокачественная лимфома из мелких клеток с нерасщепленными ядрами, типа Беркитта, в Кильской классификации (1992) — лимфома высокой степени злокачественности, типа Беркитта, в ВОЗ-классификации (1997) — лимфома Беркитта, в состав которой были включены L3-вариант острого лимфобластного лейкоза и берките подобная лимфома (БпЛ). В классификации ВОЗ (2008) наряду с ЛБ выделена В-клеточная лимфома, не классифицируемая, с промежуточными признаками между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и ЛБ.[4]

Клинически выделяют три варианта ЛБ: эндемический, спорадический и вариант, развивающийся на фоне выраженного иммунодефицита (ассоциированный с ВИЧ-инфекцией или, реже, развивающийся после трансплантации органов).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эндемический вариант ЛБ характерен для темнокожих детей-аборигенов экваториальной Африки и мигрантов из Африки в Новую Гвинею. ЛБ составляет до 40—60 % всех новообразований у детей в эндемичном районе.[5] Частота встречаемости — 1 случай на 10 000 детей.[5] Пик заболеваемости приходится на 4—8 лет со значительным преобладанием мальчиков над девочками (2,5—3:1).[6] Заболеваемость эЛБ среди взрослого населения не превышает 4,4 %.[7]

Приблизительно 95—100 % эЛБ ассоциированы с ВЭБ.[8] Малярия выявляется у большинства больных ЛБ, что позволяет предположить участие *Plasmodium falciparum* в патогенезе лимфомы в качестве кофактора.

Спорадический вариант ЛБ (сЛБ) — типичная по морфологическим, иммунофенотипическим, цитогенетическим характеристикам ЛБ, выявляемая в неэндемичной зоне и имеющая характерные клинические особенности. В США и Западной Европе частота встречаемости ЛБ у взрослых составляет приблизительно 1—2 % всех лимфом с возрастной медианой 30 лет.[9] У детей на ЛБ приходится 30—50 % всех лимфом, соотношение мальчиков и девочек 2,5:1, средний возраст заболевших — 10—12 лет. В отличие от эндемического варианта только 30 % сЛБ ассоциированы с ВЭБ.[9]

Вариант, ассоциированный с состоянием иммунодефицита, встречается в 35—40 % случаев всех лимфом у ВИЧ-инфицированных.[10,11] Около 90 % всех заболевших — мужчины.[12] Возрастная медиана составляет 35—40 лет (у наркоманов — 29 лет, у гомосексуалистов — 37—42 года). Реже ЛБ, ассоциированная с иммунодефицитом, встречается у пациентов после трансплантации органов (почек, печени, сердца, легких). Интервал между трансплантацией и манифестацией лимфомы составляет в среднем 4,5 года.[13]

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Морфологически выделяют два варианта ЛБ: классический и атипичный, или БпЛ.[14,15] При классическом варианте в гистологическом препарате выявляется диффузный рост мономорфных мелких клеток, одинакового размера и формы с круглым или овальным ядром, по размеру превышающим ядро малого лимфоцита. В ядре определяются множественные (2—5) базофильные нуклеолы. Характерны многочисленные митозы. Типична картина «звездного неба» (starry sky), обусловленная присутствием большого числа макрофагов (рис. 1). В цитологическом препарате выявляется мономорфный клеточный состав: клетки мелкие, по размеру сопоставимы с лимфоцитом, с нежной структурой хроматина (бластной) и интенсивно базофильной вакуолизированной цитоплазмой. Характерно наличие большого количества макрофагов и митозов (рис. 2).

В отличие от классического варианта для БпЛ характерен более выраженный полиморфизм: клетки среднего и крупного размера, различаются по форме и размеру ядра.

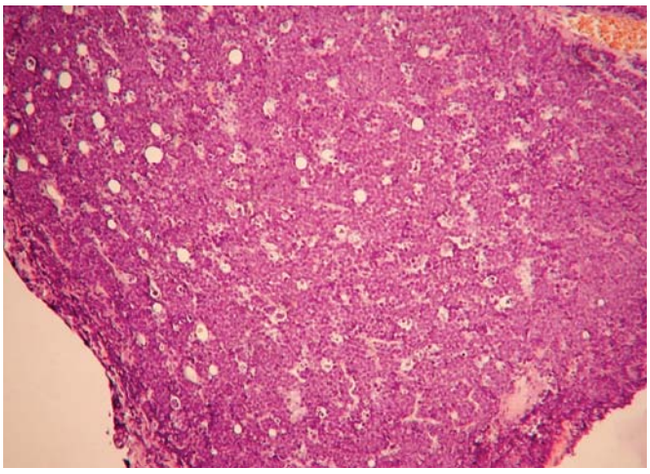

Рис. 1. Опухоль брюшной полости, × 5. Гистологическая картина «звездного неба»

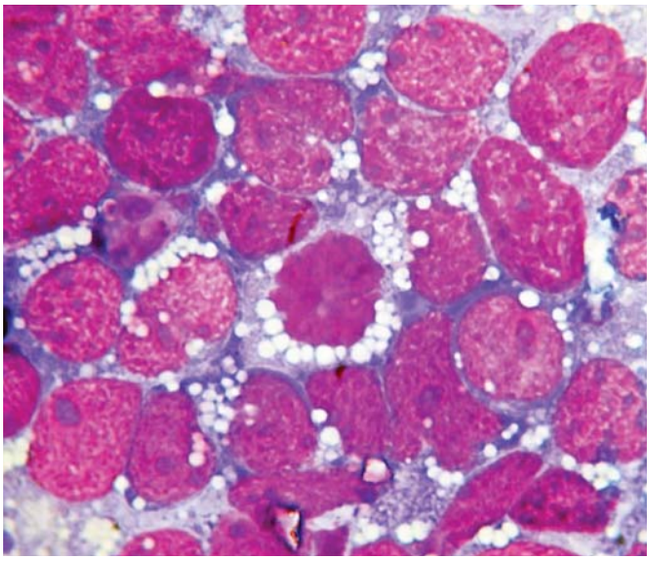

Рис. 2. Отпечатки опухоли брюшной полости, × 100

В отдельных случаях гистологическая картина больше напоминает картину при ДВККЛ, феномен «звездного неба» может отсутствовать. В цитологическом препарате типичен несколько больший клеточный полиморфизм (промежуточный между ЛБ и ДВККЛ): клетки среднего и крупного размера, разной формы, с бластной структурой хроматина, интенсивной базофильной вакуолизированной цитоплазмой. Много митозов. При всех вариантах (эндемическом, спорадическом, ВИЧ-ассоциированном) морфологическая картина одинакова.[16]

ИММУНОФЕНОТИП

Опухолевые клетки sIg+ экспрессируют В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a), bcl-6+, CD10+, CD23−, CD5−, CD34−, TdT−; фракция пролиферирующих клеток (Ki-67) крайне высокая — приближается к 100 %. Экспрессия маркеров CD10 и bcl-6 подтверждает происхождение клеток ЛБ из герминального центра фолликула.[17] Для ЛБ характерны высокий уровень экспрессии гена *p53* и низкий уровень гена *bcl-2*, отсутствие молекул адгезии (CD54, CD58) и хоуминг-рецепторов (CD44), а также низкий уровень цитотоксических Т-лимфоцитов.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Транслокации с участием локуса 8q24 выявляют в 100 % случаев ЛБ. Наличие данной транслокации — один из главных диагностических критериев этого заболевания. В 80 % случаев происходит транслокация с партнерским локусом Н-цепи иммуноглобулина t(8;14)(q24;q32), в 20 % — с локусами легких цепей иммуноглобулина: в 15 % — с локусом λ-цепи t(8;22)(q34;q11), в 5 % — с локусом κ-цепи t(2;8)(p11;q24).[18] Результатом произошедшей транслокации является нарушение регуляции протоонкогена *myc*. В нормальных В-клетках уровень экспрессии гена *myc* жестко отрегулирован. В опухолевых клетках происходит усиление экспрессии *myc* за счет влияния мощных гетерологичных элементов, регулирующих экспрессию генов иммуноглобулинов. При транслокации *myc* встраивается в район гена *IgH* или *IgL*, при этом оказываясь в области активированных в В-клетках IgH или IgL-энхансеров, что приводит к его непрерывной экспрессии. Также усиление экспрессии *myc* происходит за счет его структурных повреждений (мутаций), что ведет к изменению регуляции экспрессии и функции продукта гена *myc*. Белок MYC работает как фактор транскрипции и регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз.

На молекулярном уровне структура транслокаций с участием *c-myc* гетерогенна.[19] При эЛБ разрывы на хромосоме 8 располагаются на большом по протяженности участке (> 200 000 п. н.), а на хромосоме 14 разрывы происходят в пределах JH-региона или в непосредственной близости от него.[20] При сЛБ точка разрыва в гене *IgH* располагается в области S (switch region), а поломка на хромосоме 8 — вблизи или непосредственно на 5′-конце гена *myc*.[21]

Точки разрыва в гене *c-myc* при t(8;14)(q24;q32) и более редких t(8;22)(q24;q11) и t(2;8)(p12;q24) отличаются. При t(8;14)(q24;q32) разрыв на хромосоме 8 происходит на участке, прилежащем к 5′-концу гена *myc*, в то время как при t(8;22)(q24;q11) и t(2;8)(p12;q24) разрывы располагаются в области 3′-конца гена *myc*.[21]

Данные литературы о вторичных хромосомных аномалиях при ЛБ ограничены. Более чем в 70 % случаев ЛБ наблюдаются дополнительные хромосомные перестройки. В структурные перестройки чаще других вовлекаются области 1q, 6q, 7q, 17p. В большинстве случаев определяются дупликации или трисомии хромосом 1 и 7 и делеции хромосомы 6.[22] Перестройки с участием 6q, 7q, 13q являются прогностически неблагоприятными.[23]

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Эндемический вариант

При эЛБ наиболее часто поражаются кости лицевого скелета — верхняя и нижняя челюсти, орбита, а также мягкие ткани лица. У большинства больных с поражением челюстей опухоль развивается в области альвеолярного отростка верхней челюсти, приводя постепенно к расширению альвеолы и потере зубов, в начале молярных и премолярных, затем и других. При поражении челюсти среди ранних рентгенологических находок отмечают костные образования ложно развивающихся зубов. В дальнейшем при рентгенографии выявляются смещения зубов и множественные участки разряжения в этой области, при этом используется термин «анархия зубов». Типичными рентгенологическими проявлениями являются нарушения костной трабекулярной структуры, появление очагов остеолитической деструкции, множественные дефекты надкостницы.[24]

Другими, часто вовлекаемыми органами являются яичники, яички, щитовидная железа, слюнные железы, почки, молочные железы.[25]

Поражение ЦНС в дебюте заболевания выявляют у 30–34 % детей: нейролейкоз (40 %), краниальная нейропатия (32 %) и интратумор спинного мозга (40 %). Значительно чаще вовлечение мозговых оболочек и черепно-мозговых нервов наблюдается у больных с поражением лицевого скелета. Изолированное поражение головного мозга в виде интратумора при эЛБ встречается крайне редко, как правило у детей с ВИЧ-инфекцией.[26] Вовлечение костного мозга у детей наблюдается редко (8–10 % случаев), у взрослых — значительно чаще (25 %).[25]

Спорадический вариант

Для сЛБ характерно поражение тонкой кишки (чаще ее терминального отдела), брыжейки, а также желудка, печени, толстой кишки, брюшины и забрюшинного пространства. Типично вовлечение в опухолевый процесс ЦНС, яичников, яичек, лимфоузлов — абдоминальных и забрюшинных, гораздо реже периферических.[27] Специфическое поражение костного мозга наблюдается в 20–35 % случаев, нейролейкоз — в 20–25 %.[9] Как правило, заболевание проявляется быстрым увеличением живота за счет интенсивного роста опухоли и нарастающего асцита. В большинстве случаев поражение органов брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом, вовлекающим несколько внутренних органов, реже имеются множественные очаговые поражения печени, почек, поджелудочной железы, кишечника. Возможно развитие кишечной непроходимости как за счет опухолевого поражения кишки, так и за счет ее сдавления, а также желудочно-кишечного кровотечения на фоне специфической инфильтрации желудка и/или кишечника.[27]

В Европе поражение ЦНС выявляют у 20–25 % больных,[9] в США — у 15 %.[28] Вовлечение ЦНС (особенно в виде нейролейкоза) чаще определяется при специфической инфильтрации носоглотки и придаточных пазух носа, поражениях орбиты, гонад, костного мозга, молочных желез и костей, особенно лицевых. К другим причинам, увеличивающим частоту вовлечения ЦНС, относят лейкемизацию, наличие более одного экстранодального очага поражения.[29] Первичное вовлечение спинного мозга при сЛБ встречается

значительно реже, чем при эЛБ. Описаны единичные наблюдения интратумора спинного мозга у детей и взрослых. В редких случаях при сЛБ поражаются кости лицевого скелета (верхняя и нижняя челюсти, орбита) и мягкие ткани лица.

Как правило, больные поступают в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленном большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями. Нередко основной терапевтической проблемой у больных ЛБ становится прогрессирующая острая почечная недостаточность (ОПН). Наиболее частые причины ее развития: специфическое поражение почек, нарушение уродинамики за счет сдавления мочеточников опухолевым конгломератом брюшной полости, забрюшинного пространства или малого таза с развитием постренальной анурии и мочекислая нефропатия. Практически всегда есть В-симптомы. Характерно быстрое похудение (на 10–15–20 кг за месяц), вплоть до кахексии, выраженная потливость, лихорадка до фебрильных цифр.[9]

Клинические особенности больных сЛБ (собственные наблюдения)

С 1995 по 2008 г. в ГНЦ РАМН наблюдалось 72 больных с цитогенетически подтвержденным диагнозом сЛБ. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таким образом, характерными клиническими особенностями ЛБ являются молодой возраст пациентов, преимущественно мужской пол, наличие В-симптомов, короткий анамнез заболевания, генерализованные стадии, экстранодальные поражения, частое вовлечение костного мозга и ЦНС, что соответствует данным других исследователей.[8] Наши данные свидетельствуют, что большинство больных ЛБ на момент установления диагноза находятся в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, имеют генерализованные стадии заболевания, В-симптомы, электролитные нарушения, нередко выявляется ОПН. Как правило, поражение органов брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом, вовлекающим несколько внутренних органов, реже имеются множественные очаговые поражения печени, почек, поджелудочной железы, кишечника. Отмечено частое поражение кишечника у мужчин. Обращает на себя внимание, что ЛБ женских половых органов (яичников, реже — матки) в большинстве случаев выявляется у пациенток детородного возраста. Подобные наблюдения мы не встретили в литературе. Частота вовлечения костного мозга и ЦНС у больных ЛБ в России соответствует данным, приводимым европейскими исследователями.[9] Поражение ЦНС (особенно в виде нейролейкоза) чаще выявляется при специфической инфильтрации носоглотки и придаточных пазух носа, поражениях костей, особенно лицевых, гонад, костного мозга. Наши данные также свидетельствуют о высокой частоте вовлечения ЦНС у мужчин. При сЛБ у взрослых крайне редко выявляют поражение лицевого скелета (верхней и нижней челюсти, орбиты), мягких тканей лица,[30] вальдейерова кольца, рото- и/или носоглотки.[31] Однако, по нашим данным, такая локализация опухоли имеет место у 17 % больных.

Таблица 1. Характеристика больных с лимфомой Беркитта

Параметр			Число больных (n = 72)
Пол	Мужской		51 (71 %)
	Женский		21 (29 %)
	Соотношение мужчин/женщин		2,5/1
Возраст	Интервал, годы		14–69
	Медиана, годы		27
Стадия	I		5 (7 %)
	II		9 (12,5 %)
	III		25 (35 %)
	IV		14 (19,5 %)
	В-ОЛЛ		19 (26 %)
Анамнез заболевания	Диапазон, мес.		0,5–3,5
	Медиана, мес.		1,5
Поражение костного мозга			22 (31 %)
Поражение ЦНС			17 (24 %)
Поражение костного мозга и центральной нервной системы			9 (12,5 %)
Локализация	Экстранодальная	Кишечник	27 (38 %)
		Печень	23 (32 %)
		Почки	12 (17 %)
		Желудок	17 (24 %)
		Поджелудочная железа	12 (17 %)
		Яичники	8 (38 %)
		Лицевой скелет, рото-, носоглотка	12 (17 %)
		Кости	8 (11 %)
		Яички	4 (8 %)
	Нодальная	Периферические лимфоузлы	15 (21 %)
		Медиастинальные лимфоузлы	6 (8 %)
		Селезенка	12 (15 %)
Асцит			25 (48 %)
Плеврит			11 (15 %)
Сдавление мочеточников			10 (14 %)
Острая почечная недостаточность			12 (17 %)
В-симптомы			42 (81 %)
Повышение активности ЛДГ			43 (83 %)

ВИЧ-ассоциированный вариант

Для варианта, ассоциированного с иммунодефицитом как при ВИЧ-инфекции, так и после трансплантации солидных органов, характерны генерализованная лимфаденопатия (рис. 3), вовлечение селезенки, частое поражение костного мозга (30–38 %), наличие В-симптомов. Нейролейкоз диагностируется у 13–17 % больных.[32]

Рис. 3. Внешний вид больного с ВИЧ-ассоциированной лимфомой Беркитта

При развернутой ВИЧ-инфекции (СПИДе) поражение ЦНС наблюдается у 70 % взрослых.[33] Описаны единичные наблюдения поражения лицевого скелета.

СТАДИРОВАНИЕ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

Для определения распространенности опухолевого процесса используют классификацию S. B. Murphy:

I стадия: одна экстранодальная или нодальная опухоль без локального распространения, исключаются опухоли средостения, брюшной полости и эпидурального пространства;

II стадия: нодальная или экстранодальная опухоль с/без поражения регионарных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы, за исключением опухоли средостения, брюшной полости (кроме илеоцекальной области) и эпидурального пространства;

III стадия: нодальная или экстранодальная опухоль по обе стороны диафрагмы, все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные), все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные), все параспинальные и эпидуральные опухоли, независимо от других мест поражения;

IV стадия: любая из перечисленных выше с инициальным поражением ЦНС и/или костного мозга (бласты менее 20 %) и/или мультифокальное поражение скелета;

В-ОЛЛ (по типу L3): поражение костного мозга (бласты более 20 %).

Дифференциальная диагностика ЛБ проводится в первую очередь с ДВККЛ с высокой пролиферативной активностью. Существует так называемая серая зона — группа лимфом с признаками как ДВККЛ, так и ЛБ. В большинстве этих случаев установление диагноза без цитогенетического подтверждения не представляется возможным.

ЛЕЧЕНИЕ

Историю программной терапии ЛБ можно разделить на пять последовательных этапов:

- монотерапия циклофосфаном;
- лечение по схемам В-ОЛЛ — программе Хельцера и ее аналогов;
- терапия по программам «золотого стандарта» лечения лимфом — CHOP и CHOP-подобными курсами;
- 5–7-месячные блоковые схемы (NHL-BFM, Hyper-CVAD);
- короткие (3-месячные) высокоинтенсивные протоколы (CODOX-M/IVAC, LMB).

Первые попытки лечения ЛБ были предприняты в конце 60-х годов прошлого века Джоном Зиглером, использовавшим для лечения эЛБ монотерапию циклофосфаном в дозе 40 мг/кг с интервалом между введениями 2 нед. При I–III стадии 2-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышала 45 %, все больные с IV стадией/В-ОЛЛ погибли в течение 4–6 мес.[34] Лечение по протоколам ОЛЛ оказалось малоэффективным, краткосрочные ремиссии достигались у 20–60 % больных, 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) не превышала 30 %.[35,36] В дальнейшем предпринималась попытка использовать при ЛБ CHOP и CHOP-подобные курсы. С помощью данных программ удавалось добиться лишь кратковременной ремиссии у 40–50 % больных.[37]

Нами также подтверждена полная неэффективность терапии по программе CHOP у больных ЛБ. В большинстве случаев пациентам исходно был установлен неправильный диагноз — ДВККЛ и проведено лечение по «золотому стандарту» лимфом — программе CHOP. В дальнейшем, при прогрессии заболевания больные консультированы в ГНЦ РАМН, где при пересмотре препаратов и проведении дополнительных исследований диагностирована ЛБ. У всех 14 больных терапия по программе CHOP и CHOP-подобными курсами была неэффективна: кратковременная ремиссия достигнута у 2 (14,5 %) пациентов с последующим ранним рецидивом, частичный ответ в виде незначительного сокращения опухоли наблюдался у 2 (14,5 %) больных, прогрессия заболевания — у 10 (71 %) (табл. 2). Таким образом, дальнейшее использование программы CHOP представлялось нецелесообразным в связи с ее крайне низкой эффективностью.

Таблица 2. Характеристика больных и результаты лечения по программе CHOP и CHOP-подобными курсами

Параметр		Число больных (n = 14)
Пол	Мужской	9
	Женский	5
Возраст	Диапазон, годы	14–42
	Медиана, годы	28,5
Стадия	I	0
	II	3
	III	3
	IV	5
	В-ОЛЛ	3
В-симптомы		10 (71 %)
Повышение активности ЛДГ		14 (100 %)
Ответ на терапию	Прогрессия	10 (71 %)
	Ремиссия, ранний рецидив	2 (14,5 %)
	Частичный ответ	2 (14,5 %)

В дальнейшем лечение развивалось по пути интенсификации химиотерапии и сокращения ее продолжительности, что кардинально изменило результаты лечения, позволив достичь ремиссии у 85–90 % больных и увеличить 5-летнюю ОВ до 60–85 % в зависимости от стадии заболевания.[38-41] Впервые короткие интенсивные схемы полихимиотерапии (ПХТ), включавшие фракционированное введение циклофосфана, ифосфамид, винкристин, метотрексат, доксорубицин, цитозар, а также адекватную профилактику нейролейкоза, были применены в педиатрической практике. Это позволило достичь ремиссии у 88–92 % детей, а у 50–87 % получить длительную БРВ, в т. ч. и при III–IV стадии заболевания.[42-47] Терапия по программе NHL-BFM-90 дала возможность достичь 6-летнюю бессобытийную выживаемость при RI, RII и RIII группах риска у 100, 96 и 78 % пациентов соответственно.[48] Сопоставимые результаты получены отечественными детскими гематологами.[49-51] S. B. Murphy предложила для использования у детей режим Hyper-CVAD: полные ремиссии удалось достичь у 93 % пациентов. 4-летняя БРВ составила 79 % у пациентов с ЛБ (I–IV стадия) и 65 % — у больных с L3 В-ОЛЛ.[47] Становилось очевидным, что интенсификация терапии позволяет получить наилучшие результаты, не увеличивает число рецидивов, в т. ч. у больных с факторами плохого прогноза. Это подтверждали результаты лечения детей по протоколам LMB и CODOX-M/IVAC и другим высокоинтенсивным программам.[39,40]

Использование аналогичных протоколов у взрослых позволило достичь ремиссии у 63–79 % пациентов, но 2-летняя БРВ и ОВ составляли 50–65 %, а у пациентов с L3 В-ОЛЛ — 30–50 %.[39,40] В ГНЦ РАМН при лечении больных по протоколу NHL-BFM-90 (1995–2003 гг.) получены аналогичные результаты (табл. 3).

5-летняя БРВ составила — 80 %, 5-летняя ОВ — 50 % (рис. 4). Среди первично-рефрактерных пациентов преобладали больные с поражением костного мозга по типу L3 В-ОЛЛ.

Таким образом, полученные результаты уступали таковым у детей. Данную ситуацию объясняли более частым поражением костного мозга и ЦНС, большей токсичностью интенсивных режимов ПХТ. В то же время I. Magrath получил одинаковые результаты при лечении детей и молодых взрослых курсами CODOX-M/IVAC, 2-летняя БРВ составила 92 %.[39] Следует отметить, что средний возраст взрослых пациентов был 25 лет и только 3 больных имели IV стадию заболевания и В-ОЛЛ. Лечение по протоколу LMB позволило получить ремиссии у 89 % взрослых с I–III стадией заболевания (возрастная медиана 26 лет) и 3-летнюю БРВ у 71 % пациентов. Результаты лечения по протоколу LMB

Таблица 3. Результаты лечения больных с лимфомой Беркитта по программе NHL-BFM-90

Параметр		Число больных (n = 12)
Пол	Мужской	12
	Женский	0
Возраст	Диапазон, годы	14–42
	Медиана, годы	22
Стадия	I	1
	II	1
	III	4
	IV	1
	В-ОЛЛ	5
В-симптомы		9 (75 %)
Повышение активности ЛДГ		9 (75 %)
Ответ на терапию	Смерть от осложнений ПХТ	2
	Ремиссия, ранний рецидив	3
	Ремиссия	6
	Прогрессирование	1

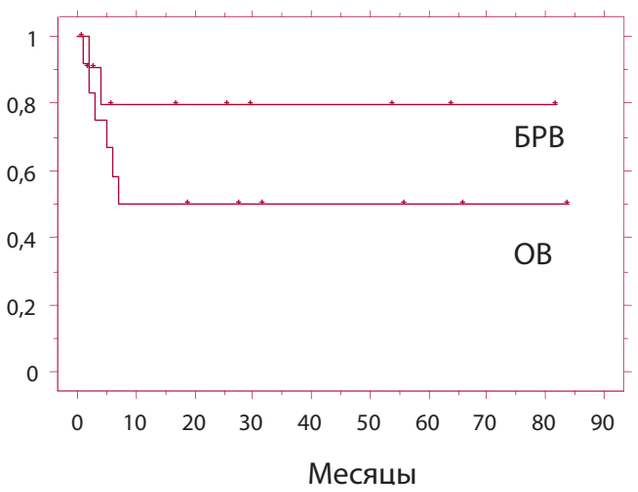

Рис. 4. 5-летняя общая и 5-летняя безрецидивная выживаемости больных с лимфомой Беркитта, получавших терапию по протоколу NHL-BFM-90

детей и взрослых с I–III стадий были сопоставимы, при IV стадии 3-летняя БРВ у детей составила 76 %, у взрослых — только 56–57 %.[40]

Таким образом, при IV стадии заболевания и В-ОЛЛ не удавалось получить хороших результатов, что свидетельствовало о низкой эффективности данных протоколов для пациентов с поражением ЦНС и лейкемизацией и о необходимости поиска новых подходов к лечению этих больных.

В связи с недостаточной эффективностью протокола NHL-BFM-90 (5-летняя БРВ — 80 %, 5-летняя ОВ — 50 %), особенно у пациентов с В-ОЛЛ (5 из 5 погибли), в августе 2003 г. в ГНЦ РАМН внедрен новый исследовательский протокол терапии ЛБ — Лимфома Беркитта-Москва-04 (ЛБ-М-04). Основной целью создания протокола стало повышение эффективности лечения больных ЛБ за счет интенсификации терапии и сокращения ее продолжительности. За основу взят модифицированный протокол NHL-BFM-90, ветвь высокого риска, с дозой метотрексата 1500 мг/м^2. Протокол NHL-BFM-90 (ветвь высокого риска) представляет собой последовательное проведение 5-дневной предфазы циклофосфаном и дексаметазоном и блоков: A-B-C-A-B-C. В блок А входят препараты: метотрексат, винкристин, ифосфамид, вепезид, цитозар, дексаметазон; в блок В — метотрексат, винкристин, циклофосфан, доксорубицин, дексаметазон; в блок С — цитозар, винбластин, дексаметазон, вепезид.

В связи с высокой химиочувствительностью ЛБ предполагалось проводить 4 блока: 2 индукционных и 2 консолидирующих. Дальнейшая химиотерапия представлялась нецелесообразной: она не повышала эффективности лечения, но увеличивала количество осложнений в период цитопении. Было решено интенсифицировать ПХТ первой линии, особенно индукционных курсов, с введением максимально возможного числа препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью. Учитывая данные о наибольшей чувствительности опухоли к высоким дозам метотрексата и цито-

Схема 1. Программа NHL-BFM-90

Предфаза + 6 блоков: A-B-C-A-B-C (5-6 месяцев)
Предфаза

1. Циклофосфан 200 мг/м2 1-5 дни
2. Дексаметазон 20 мг внутрь 1-5 дни

Блок А
1. Дексаметазон 10 мг/м2 в/в 1-5 дни
2. Винкристин 2 мг 1 день
3. Ифосфамид 800 мг/м2 1-5 дни
4. Метотрексат 1500 мг/м2 1 день
5. Цитозар 150 мг/м2 4-5 дни
6. Вепезид 100 мг/м2 4-5 дни

Блок В
1. ***Доксорубицин 25 мг/м2 1,2 дни***
2. Винкристин 2 мг 1 день
3. ***Метотрексат 1500 мг/м2 1 день***
4. Дексаметазон 10 мг/м2 в/в 1-5 дни
5. Циклофосфан 200 мг/м2 1-5 дни

Блок С
1. Дексаметазон 10 мг/м2 в/в 1-5 дни
2. Вепезид 150 мг/м2 3-5 дни
3. Цитозар 2 г/м2 2 раза в день 2-3 дни
4. Винбластин 10 мг 1 день

Схема 2. Модифицированная программа ЛБ-М-04

Предфаза + 4 блока: A-C-A-C (3 месяца)
Предфаза

3. Циклофосфан 200 мг/м2 1-5 дни
4. Дексаметазон 10 мг/м2 в/в 1-5 дни

Блок А
1. Дексаметазон 10 мг/м2 в/в 1-5 дни
2. Винкристин 2 мг 1 день
3. Ифосфамид 800 мг/м2 1-5 дни
4. Метотрексат 1500 мг/м2 в 1 день
5. Цитозар 150 мг/м2 4-5 дни
6. Вепезид 100 мг/м2 4-5 дни
7. Доксорубицин 50 мг/м2 в 3 день

Блок С
1. Дексаметазон 10 мг/м2 в/в 1-5 дни
2. Вепезид 150 мг/м2 3-5 дни
3. Метотрексат 1500 мг/м2 1 день
4. Винбластин 10 мг 1 день
5. Цитозар 2 г/м2 2 раза в день 2-3 дни

Интервал между курсами 21 день, люмбальная пункция с интратекальным введение цитозара 30 мг, метотрексата 15 мг, дексаметазона 4 мг в 0 день каждого блока

зара, решено использовать эти препараты в фазе индукции с целью получить максимальный циторедуктивный эффект. Для достижения ремиссии применяли блоки А и С протокола NHL-BFM-90. С целью интенсификации терапии к блоку А добавляли доксорубицин, к блоку С — метотрексат. Блок С классически используется при отсутствии ответа на лечение, мы внедрили его в терапию первой линии, когда опухолевые клетки наиболее чувствительны к химиопрепаратам, не дожидаясь формирования первичной резистентности. Курсы консолидации ремиссии были аналогичны индукционным (см. схему 2). Таким образом, блок В был исключен из протокола, а блоки А и С интенсифицированы препаратами, входящими в блок В. Интервал между блоками остался прежним — 21 день.[63-65] С августа 2003 г. по декабрь 2008 г. в протокол включено 37 пациентов. Характеристика больных и результаты лечения представлены в табл. 4.

Таблица 4. Характеристика больных и результаты лечения по программе ЛБ-М-04

Параметр		Число больных (n = 37)
Пол	Мужской	23
	Женский	14
Возраст	Диапазон, годы	15–69
	Медиана, годы	29
Стадия	I	2
	II	3
	III	15
	IV	6
	В-ОЛЛ	11
В-симптомы		30 (81 %)
Повышение активности ЛДГ		29 (78 %)
ОПН		14
Ответ на терапию	Смерть от осложнений ПХТ	3
	Ремиссия, ранний рецидив	1
	Ремиссия	33

У 34 (92 %) пациентов была достигнута ремиссия после 1–2 блоков; 33 находятся в первой полной ремиссии со средним периодом наблюдения 27 мес. (4–68 мес.). У 1 больного диагностирован ранний рецидив через месяц после завершения лечения. Трое больных погибли от осложнений химиотерапии в период индукции ремиссии: 1 пациент умер от травматической субдуральной гематомы на фоне тромбоцитопении 40×10^9/л, 1 — от молниеносного грибкового сепсиса в период индукции ремиссии, 1 — от синегнойного сепсиса в периоде агранулоцитоза после второго блока терапии. Общая продолжительность лечения составила 3–3,5 мес., 5-летняя БРВ — 97 %, 5-летняя ОВ — 89 % (рис. 5).

Летальность в процессе химиотерапии составила 8 % (3 больных), во всех случаях в индукции ремиссии. Гематологическая токсичность курсов соответствовала III–IV степени. Все курсы сопровождались развитием миелотоксического агранулоцитоза, средний период которого составил 6 дней (1–23 дня). Инфекционные осложнения сопровождали 90 % лечебных блоков: лихорадка — 65 % курсов, мукозит III–IV степени — 48 %, некротическая энтеропатия — 14 %, сепсис — 11 %, пневмония — 11 %, парапроктит — 6 %, лихорадка без очага инфекции — 21 %. По количеству инфекционных и геморрагических осложнений, возникающих в период цитопении после блоков А и С, существенных различий не выявлено. Наибольшая гематологическая токсичность наблюдалась в период проведения первого курса химиотерапии — блока А, что связано с исходно тяжелым состоянием пациентов при поступлении. Большинство тяжелых осложнений (сепсис, пневмония с острой дыхательной недостаточностью, вирусный менингоэнцефалит и т. д.) во

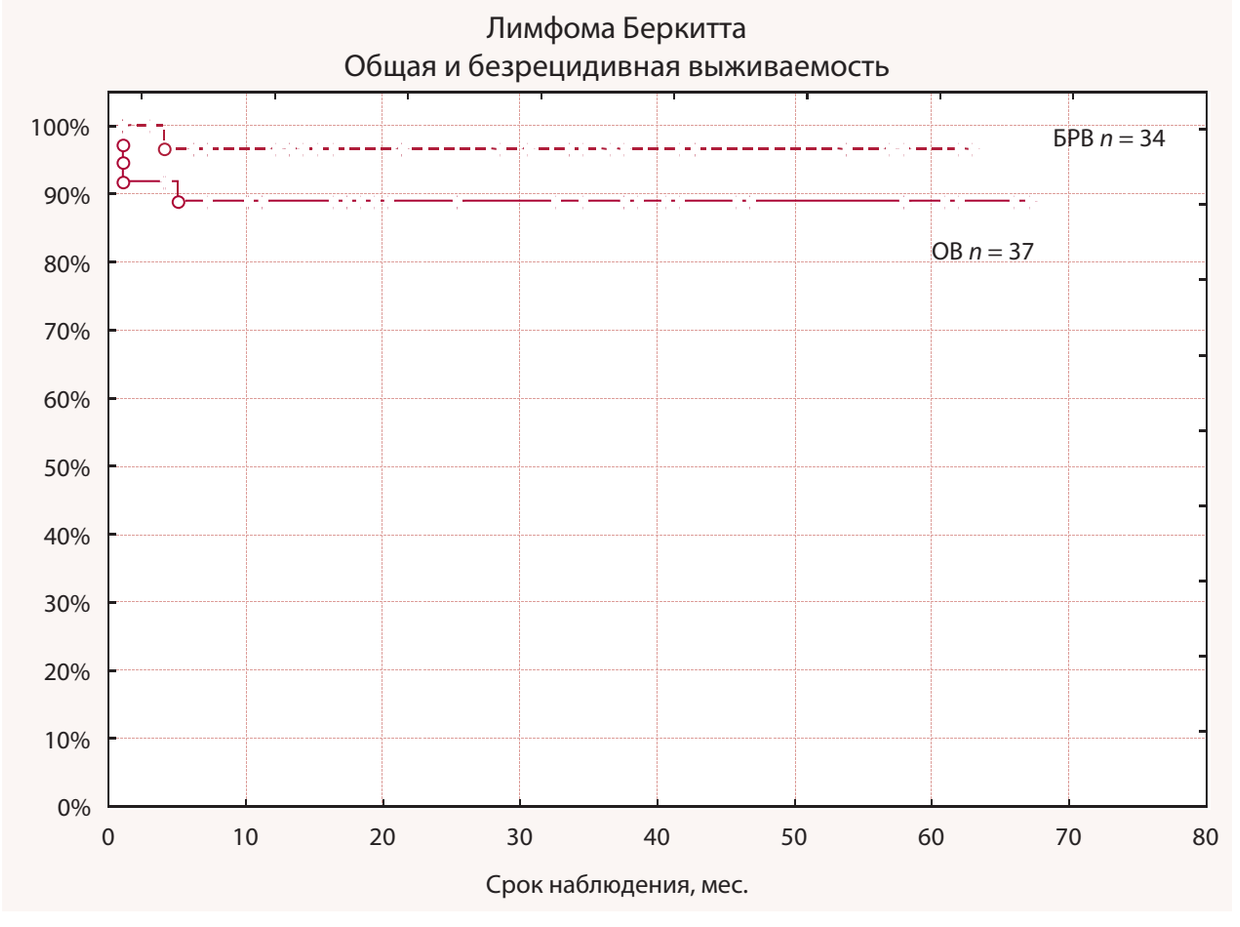

Рис. 5. 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость больных с лимфомой Беркитта, получавших лечение по протоколу ЛБ-М-04

Таблица 5. Результаты терапии взрослых больных с лимфомой Беркитта

Протокол	Число больных	Возраст, годы		Полная ремиссия, %	БРВ		БСВ		ОВ		Источник
		Медиана	Диапазон		%	годы	%	годы	%	годы	
Stanford	18	25	15–75	78	71,3	1	НД		66,8	2	37
MD Anderson 81-01 и 84-30	44	32	17–72	80	60	5	НД		52	5	52
Vanderbiit	20	44,5	21–69	85	60	5	НД		НД		53
ProMACE-MOPP	17	36	19–90	64,7	61	15	НД		35	15	54
ProMACE-Cytabom	8	НД	НД	100	86	15	НД		88	15	54
ACVBP	52	34	НД	85	НД		47	5	53	5	55
LMB 81, 84, 86, 89	65	26	17–65	89	НД		71	3	74	3	56
LMB 81, 84, 86, 89	51	33	НД	83	НД		61	2	66	2	57
NHL-BFM 83	24	33	15–38	63	50	8	НД		49	8	38
NHL-BFM 86	35	36	18–65	74	71	4	НД		51	4	38
POG 8617	8	35	19–64	100	НД		75	2,3	НД		58
CODOX-M/IVAC	26	25	18–59	92,3	НД		84	1	НД		59
CODOX-M/IVAC	14	47	НД	86	72	1,9	НД		НД		60
CODOX-M/IVAC	52	35	15–60	75	НД		64,6	2	72,8	2	59
Hyper-CVAD	26	58	17–79	81	63	3	НД		49	3	41
R-Hyper-CVAD	20	52	27–77	89	86	1	НД		НД		61
CALGB	54	44	18–71	80	50	4	НД		51	4	62

НД — нет данных; БСВ — бессобытийная выживаемость.

время проведения первого курса химиотерапии и в период агранулоцитоза развивалось у пациентов с IV стадией и В-ОЛЛ. Дополнительными отягощающими факторами являлись кахексия, предшествующие полостные операции, наличие специфического поражения почек и ОПН. У больных с сочетанием нескольких неблагоприятных факторов чаще развивались угрожающие жизни инфекции. В период проведения последующих блоков количество инфекционных осложнений было сопоставимо с таковым у пациентов с I–III стадией.

Геморрагические осложнения в виде носовых, десневых, маточных кровотечений, петехий и экхимозов наблюдались у 50 % пациентов с IV стадией и В-ОЛЛ в период агранулоцитоза после первого блока и требовали проведения заместительной терапии — трансфузий свежезамороженной плазмы, концентрата тромбоцитов, эритроцитной массы или отмытых эритроцитов. В дальнейшем у большинства больных период тромбоцитопении не был длительным и не сопровождался развитием геморрагических осложнений, необходимости в трансфузиях либо не было, либо требовались 1–2-кратные трансфузии 4–8 доз концентрата тромбоцитов в течение всего периода агранулоцитоза. У 2 больных на фоне проведения первого курса ПХТ в период распада опухоли развился развернутый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, потребовавший массивной гемокомпонентной заместительной терапии.

При наличии ОПН на момент начала ПХТ количество осложнений резко возрастало: увеличивалась токсичность терапии за счет более длительной циркуляции химиопрепаратов, замедлялась элиминация метотрексата из крови (у 10 из 14 больных), приводящая к тяжелому поражению слизистых оболочек, значительно удлинялся период агранулоцитоза после первого блока; возрастало количество тяжелых инфекционных осложнений. Из 14 больных с ОПН 1 пациент умер от молниеносного грибкового сепсиса, 5 — находились в реанимационном отделении. Тяжелый мукозит развился у 12 больных, сепсис — у 6, некротическая энтеропатия — у 6, пневмония с острой дыхательной недостаточностью и необходимостью искусственной вентиляции легких — у 3, менингит/менингоэнцефалит — у 3 пациентов. Глубокая тромбоцитопения наблюдалась у 9 больных, развернутый геморрагический синдром — у 3. Приведенные данные свидетельствуют о том, что при исходном специфическом поражении почек, наличии ОПН в момент начала химиотерапии не следует вводить метотрексат даже в редуцированных дозах в связи с высоким риском развития угрожающих жизни осложнений. В случае быстрого разрешения ОПН (в первые дни предфазы) возможно использование метотрексата в редуцированных дозах, пересчитанных на скорость клубочковой фильтрации, с перенесением сроков введения с 1-го дня курса на 5–6-й день.

Лечение по протоколу ЛБ-М-04 проводилось в течение 3 мес., что значительно короче продолжительности блоков NHL-BFM и Hyper-CVAD.[35,38,42,43] и сопоставимо по длительности с программами LMB и CODOX-M/IVAC.[36,37] Достаточно сложно проводить сравнительную оценку эффективности и токсичности различных протоколов терапии ЛБ в связи с отсутствием рандомизированных исследований, анализа как ретроспективного, так и проспективного материала, с различием в выборке пациентов (число больных, средний возраст, число пациентов с IV стадией и В-ОЛЛ и т. д.). Так, представленные D. Hoelzer (B-NHL 86) и D. Thomas (Hyper-CVAD) результаты лечения пациентов старшего возраста (медиана 34 и 58 лет соответственно) с В-ОЛЛ (L3) значительно хуже: ОВ составляет 49–51 %,[38-41] что связано с наличием у данной группы больных основных факторов плохого прогноза — старшего возраста[40,41] и вовлечения костного мозга[41,44,45,47] (табл. 5). В нашем исследовании средний возраст больных — 29 лет, что, несомненно, облегчало проведение короткой высокоинтенсивной терапии. В то же время 32 (86 %) пациента имели генерализованные стадии заболевания, 11 (30 %) — В-ОЛЛ, 29 (78 %) — повышенную активность ЛДГ, 14 — ОПН.

Токсичность протокола ЛБ-М-04 сопоставима с таковой классических блоков NHL-BFM-90 (ветви высокого риска (AA-BB-C-AA-BB-C), доза метотрексата — 5 г/м^2).[46] В сравнении с программами Hyper-CVAD и CODOX-M/IVAC протокол ЛБ-М-04 обладает меньшей гематологической токсичностью (короче период агранулоцитоза и тромбоцитопении) и частотой инфекционных и геморрагических осложнений. Так, продолжительность агранулоцитоза при лечении по протоколу Hyper-CVAD составила 17 дней (от 12 до 28),[41] по программам LMB и ЛБ-М-04 — 8 и 6 дней соответственно.[40] Фебрильная лихорадка, стоматит, пневмония, сепсис осложняли соответственно 86, 52, 32 и 11 % курсов протокола Hyper-CVAD, 90, 53, 16 и 14 % курсов программы CODOX-M/IVAC и 65, 44, 8 и 8 % блоков протокола ЛБ-М-04.[41] Инфекционные осложнения сопровождали 83 % блоков LMB, мукозит III–IV степени — 34 %, тяжелые инфекции (сепсис, пневмония) — 32 %, лихорадка

без очага инфекции — 50 %.[40] Многие исследователи также отмечали, что наибольшее число токсических осложнений возникало во время первого курса химиотерапии, что связано с исходно тяжелым состоянием больных. Индукционная летальность при лечении по указанным выше протоколам варьировала в широких пределах — от 5 до 40 %,[38,40,41] в нашем исследовании — 8 %.

Из представленных результатов видно, что основные терапевтические проблемы наблюдались на первом курсе химиотерапии: раннее начало и бо́льшая продолжительность миелотоксического агранулоцитоза, повышенное число инфекционных и геморрагических осложнений, более частое, чем на последующих блоках, развитие тяжелых бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. У многих больных возникала необходимость в проведении гемодиализа, расширенной сопроводительной терапии (использование антибактериальной терапии 2–3 линий, применение Г-КСФ, проведение массивной инфузионно-трансфузионной заместительной терапии у части больных).

Подобная ситуация была обусловлена исходно тяжелым состоянием большинства пациентов, связанным с:

- большой опухолевой массой, часто по типу bulky disease;
- генерализованными стадиями заболевания (около 50 % больных имеют IV стадию заболевания и L3 В-ОЛЛ);
- интоксикацией;
- истощением вплоть до кахексии;
- нарушением функции почек и/или уродинамики за счет специфического поражения почек или сдавления опухолевым конгломератом мочевых путей с развитием ОПН;
- наличием в анамнезе расширенных полостных операций.

К современным подходам в лечении ЛБ помимо интенсификации ПХТ относится сочетанное применение ритуксимаба и химиотерапии (протоколы R-NHL-BFM и R-Hyper-CVAD). Использование данных схем ПХТ позволяет достичь ремиссии у 86–90 % больных, 3-летняя ОВ составляет 86–90 %.[66,67]

Трансплантация костного мозга (ТКМ) и стволовых клеток крови (ТСКК)

Длительное время рассматривался вопрос о необходимости высокодозной консолидации у пациентов в первой и последующих ремиссиях. У детей была доказана нецелесообразность ауто-ТКМ/ауто-ТСКК. Показания к ауто-ТКМ/ТСКК у взрослых долгое время обсуждались. По данным Европейского международного регистра, при трансплантации костного мозга в первой ремиссии в течение 2 лет живы 72 % больных, что сопоставимо с результатами, получаемыми при проведении интенсивной химиотерапии.[68,69] При трансплантации во второй ремиссии и позже результаты были менее обнадеживающие: 2-летняя ОВ не превышала 32 %.[70]

При первичной рефрактерности, свидетельствующей о крайне неблагоприятном прогнозе, возможно, методом выбора является аллогенная ТКМ/ТСКК. Однако описаны лишь единичные наблюдения эффективности алло-ТКМ у первично-резистентных больных ЛБ. Для окончательных выводов необходимо проведение больших многоцентровых исследований.

Лечение ВИЧ-инфицированных

В последние годы достигнут значительный прогресс в лечении ВИЧ-позитивных пациентов с ЛБ. При проведении интенсивных программ химиотерапии (Hyper-CVAD, CODOX-M/IVAC) на фоне активной противовирусной терапии процент достижения полных ремиссий и длительная БРВ сопоставимы с таковыми у пациентов без иммунодефицита.[71]

Хирургическое лечение

Исторически хирургическое лечение ЛБ считалось необходимым и эффективным с целью уменьшения опухолевой массы.[72] В дальнейшем было показано, что проведение радикальных хирургических операций (резекция желудка, гастрэктомия, гемиколэктомия) при ЛБ даже при удовлетворительном состоянии пациента нецелесообразно. Учитывая высокую химиочувствительность опухоли и ее полный регресс на фоне интенсивной химиотерапии, выполнение травматичных операций не оправдано. Кроме того, длительный восстановительный послеоперационный период и быстрый повторный рост опухоли приводят к потере времени и ухудшению состояния пациента на момент начала ПХТ. Необходимо ограничиваться малоинвазивными и малотравматичными вмешательствами для получения биопсийного материала с диагностической целью.

ПРОГНОЗ

Прогностически неблагоприятными факторами являются: возраст старше 15 лет, женский пол, повышение активности ЛДГ, IV стадия заболевания и L3 В-ОЛЛ, поражение ЦНС, тяжелое состояние на момент начала терапии, большая опухолевая масса (bulky disease), высокая степень риска согласно международному прогностическому индексу (IPI), тромбоцитопения менее 100×10^9/л, анемия — Hb < 100 г/л, дополнительные неблагоприятные хромосомные аномалии: вовлечение 6q, 7q, 13q.[22] К неблагоприятным прогностическим факторам у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЛБ относятся: возраст старше 35 лет, уровень CD4 < 100 кл/мл, генерализованные стадии заболевания, внутривенное употребление наркотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Burkitt D. P.* A sarcoma involving the jaw in African children. Br. J. Surg. 1958; 46: 218–23.
2. *Epstein M., Achong B., Barr Y.* Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet 1964; 1: 702–3.
3. *Dorfman R. F.* Childhood lymphosarcoma in St. Louis, Missouri, clinically and histologically resembling Burkitt' tumor. Cancer 1965; 18: 418–30.
4. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lion, 2008; 262–7.
5. *Kasili E. G.* Paediatric malignancy in tropical Africa — a growing concern. East. Afr. Med. J. 1986; 63: 685–6.
6. *Parkin D. M., Stiller C. A., Draper G. J., Bieber C. A.* The international incidence of childhood cancer. Int. J. Cancer 1988; 42: 511–20.
7. *Mwanda O. W.* Aspects of epidemiological and clinical features of patients with central nervous system Burkitt's lymphoma in Kenia. East. Afr. Med. J. 2004; 8 Suppl: S97–103.
8. *O'Conor G. T.* Malignant lymphoma in African Children. A pathology entity. Cancer 1961; 14: 270–83.
9. *Blum K. A., Lozansky G., Byrd J.* Adult Burkitt's leukemia and lymphoma. Blood 2004; 104(10): 3009–20.
10. *Beral V., Petrman T., Berkelman R., Jaffe H.* AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. Lancet 1991; 337: 805–9.
11. *Levine A. M.* Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. Blood 1992; 80: 8–20.
12. *Spina M., Tirelli U., Zagonel V.* et al. Burkitt's lymphoma in adult with and without immunodeficiency virus infection. A single-institution clinicopatologic study of 75 patients. Cancer 1998; 82(4): 766–74.
13. *Morales P., Torres J., Perez-Enguix D.* et al. Lymphoproliferative disease after lung and heart-lung transplantation: first description in Spain. Translant. Proc. 2005; 37(9): 4059–63.
14. *Harris N., Jaffe E., Diebold J.* et al. World Health Organisation Classification of Neoplastic Disease of the Hematopoetic and Limphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting — Airlie House, Virginia, November 1997. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 3835–49.
15. *Harris N., Jaffe E, Stein H.* et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361–92.

16. *Davi F., Delecluse H.J., Guiet P.* et al. Burkitt-like lymphomas in AIDS patients: characterisation within a series of 103 human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphomas. Burkitt's Lymphoma Study Group. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 3788–95.

17. *Ковригина А. М., Пробатова Н. А.* Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007; 153–62.

18. *Hecht J., Aster J.* Molecular biology of Burkitt's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 3703–21.

19. *Pelicci P. G., Knowles D., Magrath I.* et al. Chromosomal breakpoints and structural alterations of the c-myc locus differ in endemic and sporadic forms of Burkitt's lymphoma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986; 83: 2984–8.

20. *Haluska F. G., Tsujimoto Y., Croce C. M.* The t(8;14) chromosomal translocation of the Burkitt lymphoma cell line Daudi occurred during immunoglobulin gene rearrangement and involved the heavy chain diversity region. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84: 6835–9.

21. *Никитин Е. А., Баранова А. В.* Патогенез В-клеточных лимфатических опухолей. В кн.: Клиническая онкогематология. М. А. Волкова (ред.). М.: Медицина, 2007; 645–79.

22. *Cook J. R.* Paraffin section interphase fluorescence in situ hybridization in the diagnosis and classification of non-Hodgkin lymphoma. Diagn. Mol. Pathol. 2004; 13(4): 197–206.

23. *Lones M. A., Sanger W. G., Le Beau M. M.* et al. Chromosome abnormalities may correlate with prognosis in Burkitt/Burkitt-like lymphomas of children and adolescents. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2004; 26(3): 169–78.

24. *Аль-Мадхажжи А. А.* Клинические и сероэпидемиологические особенности лимфомы Беркитта в Республике Йемен: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1998.

25. *Warnke R., Weiss L., Chan J.* et al. Atlas of Tumor Pathologie. Tumors of the Lymph Nodes and Spleen. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1999; 221–32.

26. *Shehu B. B.* Primary central nervous system Burkitt's lymphoma presenting with proptosis. Ann. Trop. Paediatr. 2003; 23: 319–20.

27. Shad A., Magrath I. Non Hodgkin's lymphoma. Pediatr. Clin. N. Am. 1997; 44: 863–90.

28. *Sariban E., Edwards S., Janus C., Magrath I.* Central nervous system involvement in American Burkitt's lymphoma. J. Clin. Oncol. 1983; 1: 677–80.

29. *McWilliams N., Hatfield W., Jackson R.* Epidemiological notes and reports on Burkitt's lymphoma. Winchester, Virginia. Morbil. Mortal. Wkly. rep. 1997; 46: 4674–8.

30. *Ardekian L., Rachmiel A., Rosen D.* et al. Burkitt's lymphoma of the oral cavity in Israel. J. Craniomaxillofac. Surg. 1999; 27(5): 294–7.

31. *Bauer G. P., Volk M. S., Siddiqui S. Y.* Burkitt's lymphoma of the parafaringeal space. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1993; 119(1): 117–20.

32. *Mwanda O. W.* Clinical characteristics of Burkitt's lymphoma seen in Kenyan patients. East. Afr. Med. J. 2004; 8 Suppl: S78–89.

33. *Mwanda O. W.* Aspects of epidemiological and clinical features of patients with central nervous system Burkitt's lymphoma in Kenia. East. Afr. Med. J. 2004; 8 Suppl: S97–103.

34. *Ziegler J. L., Morrow R. H., Fass L.* et al. Treatment of Burkitt's lymphoma tumor with cyclophosphamide. Cancer 1970; 26(2): 474–84.

35. *Baccarani M., Corbelli G., Amadori S.* et al. Adolescent and adult lymphoblastic leukemia: prognostic features and outcome of therapy — a study of 293 patients. Blood 1982; 60: 677–84.

36. *Gill P. S., Meyer P. R., Pavlova Z.* et al. B-cell acute lymphocytic leukemia in adults: clinical, morphologic and immunologic findings. J. Clin. Oncol. 1986; 4: 737–43.

37. *Bernstein J. I., Coleman C. N., Strickler J. G.* et al. Combined modality therapy for adult with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and Burkitt-like type). J. Clin. Oncol. 1986: 4: 847–58.

38. *Hoelzer D., Ludwid., Thiel E.* et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 1996; 87: 495–508.

39. *Magrath I., Adde M., Shad A.* et al. Adult and children with small noncleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 925–34.

40. *Soussain C., Patte C., Ostronoff M.* et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adult. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. Blood 1995; 85: 664–74.

41. *Thomas D., Cortes J., O'Brien S.* et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 2461–70.

42. *Bowman W., Shuster J., Cook B.* et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology group study. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 1252–61.

43. *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: 123–32.

44. *Patte C., Philip T., Rodary C.* et al. Improved survival rate in children with stage III-IV B-cell non-Hodgkin lymphoma and leukemia using multiagent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. J. Clin. Oncol. 1986; 8: 1219–26.

45. *Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.-D.* et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. Blood 1992; 90: 2471–8.

46. *Reiter A., Schrappe M., Parwaresch R.* et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage — a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. J. Clin. Oncol. 1995; 13: 359–72.

47. *Murphy S., Bowman W., Abromovitch 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: 1732–9.

48. *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.

49. *Самочатова Е. В., Островская А. В., Карачунский А. И.* и др. Значение верификации варианта неходжкинских лимфом у детей для эффективности лечения по современным протоколам. Гематол. и трасфузиол. 2000; 6: 9–14.

50. *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 Белоруссии. Гематол. и трансфузиол. 2001; 46(1): 3–10.

51. *Самочатова Е. В., Мякова Н. В., Литвинов Д. В.* и др. Применение ритуксимаба (мабтеры) в комбиированном лечении В-клеточных неходжкинских лимфом у детей: предварительные результаты. Вопр. гематол. онколог. и иммунопат. в педиатр. 2004; 3(4): 54–9.

52. *Lopez J. M., Hagemeister F. B., MgLaughlin P.* et al. Small noncleaved cell lymphoma in adult: superior results for stage I-III disease. J. Clin. Oncol. 1990; 8: 615–22.

53. *McMaster M., Greer J., Greco A.* et al. Effective treatment of small-noncleaved-cell lymphoma with high-intensity, brief duration chemotherapy. J. Clin. Oncol. 1991; 9: 941–6.

54. *Longo D., Duffey P., Jaffe E.* et al. Diffuse small noncleaved-cell, non Burkitt's lymphoma in adults: a high-grade lymphoma responsive to ProMACE-based combination therapy. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 2153–9.

55. *Divine M., Lepage E., Briere J.* et al. Is the small noncleaved-cell lymphoma histologic subtype a poor prognostic factor in adult patients? A case controlled analysis. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 240–8.

56. *Soussain C., Patte C., Ostronoff M.* et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adult. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. Blood 1995; 85: 664–74.

57. *Divine M., Cassasus P., Koscielny S.* et al. Adult Burkitt lymphoma. A prospective multicenter trial with the LMB protocol. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000; 19: 80a.

58. *Todeschini G., Tecchio C., Degani D.* et al. Eighty-one percent event-free survival in advanced Burkitt's lymphoma/leukemia; no differences in outcome between pediatric and adult patients treated with the same intensive pediatric protocol. Ann. Oncol. 1997; 8: S77–81.

59. *Mead G., Sydes M., Walewsky J.* et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. Ann. Oncol. 2002; 13: 1264–74.

60. *LaCasce A., Howard O., Li S.* et al. The Magrath regimen is effective in older adults with Burkitt's and Burkitt-like lymphomas. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002; 21: 1150 (abstract).

61. *Cabanillas M., Thomas D., Cortes J.* et al. Outcome with Hyper-CVAD and rituximab in Burkitt and Burkitt-like leukemia/lymphoma. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003; 22: 2309 (abstract).

62. *Lee E. J, Petroni G. R., Schiffer C. A.* et al. Brief duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia Group B Study 9251. J. Clin. Oncol. 2001; 19(20): 4014–20.

63. *Барях Е. А.* Диагностика и лечение лимфомы Беркитта: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2007.

64. *Барях Е. А., Звонков Е. Е., Кременецкая А. М.* и др. Лечение беркиттоподобной лимфомы взрослых. Тер. арх. 2005; 7: 53–8.

65. *Барях Е. А., Звонков Е. Е., Кременецкая А. М.* и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии лимфомы Беркитта взрослых ЛБ-М-04: промежуточные результаты. Гематол. и трансфузиол. 2006; 6: 3–11.

66. *Thomas D., Faderl S., O'Brien S.* et al. Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or Acute lymphoblastic Leukemia. Cancer 2006; 106: 1569–80.

67. *Hoelzer D., Hiddemann W., Baumann A.* et al. High cure rate of adult Burkitt's and other high grade NHL by the combination of short intensive chemotherapy cycles with rituximab. 12th Congress of the European Hematology Association, 2006, abstract 1410.

68. *Song K. W., Barnett M. J., Gascoyne R. D.* et al. Haematopoetic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. Br. J. Haematol. 2006; 133: 634–7.

69. *van Imhoff G. W., van der Holt B., Mackenzie M. A.* et al. Short intensive sequential therapy by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. Leukemia 2005; 19(6): 945–52.

70. *Ladenstein R., Pearce R., Hartmann O.* et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: a report from the European lymphoma bone marrow transplantation registry. Blood 1997; 90(8): 2921–30.

71. *Wang E. S., Straus D. J., Teruya-Feldstein J.* et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. Cancer 2003; 98(6): 1196–205.

72. *Magrath I. T., Jain V., Jaffe E. S.* Small non-cleaved cell lymphoma. In: Neoplastic hematology. D. M. Knowles (ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1992; 749–72.

Поддерживающая терапия ритуксимабом при В-клеточных неходжкинских лимфомах

Г. С. Тумян

РЕФЕРАТ

Моноклональные анти-CD20 антитела (ритуксимаб) обладают рядом свойств, которые делают их крайне привлекательными для использования в качестве поддерживающей терапии у больных с различными вариантами В-клеточных лимфом. В статье приведен подробный анализ современной литературы по данной тематике, представлены основные положения поддерживающей терапии ритуксимабом, абсолютные и возможные показания к ее применению, фармакокинетические аспекты и нерешенные вопросы.

Ключевые слова

В-клеточные лимфомы, поддерживающая терапия ритуксимабом.

Rituximab maintenance therapy of B-cell lymphomas

G. S. Tumyan

SUMMARY

The chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab has been increasingly used as maintenance therapy in different types and has so far produced very encouraging results. Rituximab is attractive for maintenance therapy for a number of reasons. We conducted a systematic review of main aspects of rituximab maintenance therapy, discussed in more details its indications and raised several important unanswered questions.

Keywords:

B-cell lymphoma, rituximab maintenance therapy.

N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: gaytum@mail.ru

Принято в печать: 18 мая 2009 г.

ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) объединяют большую гетерогенную группу опухолевых заболеваний, которые отличаются клиническим разнообразием, разным ответом на терапию и прогнозом. В настоящее время в Европейском союзе зарегистрировано 230 000 больных НХЛ, при этом ежегодно в Европе впервые заболевает лимфомами около 70 000 человек. Примерно 85 % НХЛ имеют В-клеточное происхождение, из них более 30 % приходятся на диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), 2-е место по частоте (20–25 %) занимает фолликулярная лимфома (ФЛ).

Международная кооперативная группа по изучению лимфом (NHL Classification Project) провела в середине 1990-х годов большой популяционный анализ продолжительности жизни примерно 1500 больных НХЛ.[1] Оказалось, что при ДВКЛ 5-летняя выживаемость больных не превышает 50 %, при этих же сроках наблюдения выживаемость больных ФЛ составляет примерно 70 %. Необходимо отметить, что эти показатели общей выживаемости в целом оставались неизменными на протяжении нескольких десятилетий до вступления онкологии в эру таргетной терапии. Применение первых терапевтических моноклональных анти-CD20 антител (ритуксимаба) в корне изменило ситуацию в лечении В-клеточных лимфом. Комбинация ритуксимаба с химиотерапией (R + XT) при различных вариантах В-клеточных лимфом, а также применение ее в монорежиме при ФЛ значительно улучшили показатели общей и безрецидивной выживаемости больных.

В настоящее время мы располагаем результатами сравнительного анализа (R + XT *vs* XT) по крайней мере 10 крупных контролируемых исследований, в которых продемонстрировано очевидное преимущество иммунохимиотерапии перед химиотерапией на любом этапе течения болезни (табл. 1).

Представленные клинические исследования касаются наиболее распространенной популяции больных ДВКЛ, ФЛ и мантийноклеточной лимфомой (МКЛ). Последний вариант ранее классифицировался как индолентная лимфома в связи с тем, что ряд больных, как и при ФЛ, имели длительную выживаемость без предшествующей

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Таблица 1. Контролируемые исследования с применением ритуксимаба (R + XT *vs* XT) при В-клеточных лимфомах

Вариант НХЛ	Этап НХЛ	Лечение	Результаты	Автор
ФЛ	Первичные	R-CVP *vs* CVP	TTP: 27 *vs* 7 мес.; $p < 0{,}001$	Marcus et al.[2]
ФЛ	Первичные	R-CHOP *vs* CHOP	OR: 88 *vs* 72 %; $p < 0{,}001$	Hiddemann[3]
ФЛ	Рецидив	R-CHOP *vs* CHOP	OR: 85 *vs* 72 %; $p < 0{,}001$	van Oers[4]
ФЛ + МКЛ	Рецидив	R-FCM *vs* FCM	OR: 79 *vs* 58 %; $p = 0{,}001$	Forstpontner[5]
ДВКЛ	Первичные	R-CHOP *vs* CHOP	Med EFS: 44 *vs* 13 мес.; $p < 0{,}001$	Coiffier[6]
ДВКЛ	Первичные	R-CHOP *vs* CHOP	3-летняя EFS: 79 *vs* 59 %; $p < 0{,}001$	Pfreundschuh[7]
ДВКЛ	Первичные	R-CHOP *vs* CHOP	3-летняя EFS: 54 *vs* 46 %; $p = 0{,}04$	Habermann[8]
МКЛ	Первичные	R-CHOP *vs* CHOP	Med EFS: 21 *vs* 14 мес.; $p = 0{,}01$	Lenz[9]
ФЛ	Первичные	R-MCP *vs* MCP	4-летняя OS: 87 *vs* 74 %; $p = 0{,}01$	Herold[10]

TTP — время до прогрессирования; OR — общий ответ; Med EFS — медиана бессобытийной выживаемости; OS — общая выживаемость; МКЛ — мантийноклеточная лимфома.

терапии (в представленных протоколах ФЛ и МКЛ иногда рассматривались вместе).

Однако, несмотря на обнадеживающие непосредственные результаты иммунохимиотерапии, избежать рецидивов у определенной группы больных ДВКЛ не удается. При ФЛ в принципе остается открытым вопрос о возможности полной эрадикации опухоли, а значит, рецидивы болезни неизбежны (кривая выживаемости не выходит на плато). Исходя из этого, основной целью исследователей является разработка стратегии, позволяющей по возможности удлинить период до прогрессирования заболевания.

Попытки длительного поддержания достигнутого эффекта при индолентных лимфомах предпринимались неоднократно. На первых порах в качестве поддерживающей терапии рассматривались химиопрепараты в монорежиме или в различных комбинациях. Так, в одном исследовании 111 больных с индолентными лимфомами в полной ремиссии оставались под наблюдением или каждые 6 нед. на протяжении 18 мес. получали химиотерапию с включением производных нитрозомочевины (BCNU/BCVP).[11] В другом протоколе[12] после индукционной терапии по схеме CVP больные получали либо хлорамбуцил в течение 2 лет, либо оставались просто под наблюдением. В этих двух исследованиях, несмотря на более поздние сроки развития рецидивов у больных, получавших поддерживающую терапию, увеличения общей выживаемости получить не удалось. Кроме того, высокий процент кумулятивной токсичности и потенциальная угроза развития вторых опухолей при длительном проведении химиотерапии перевешивали некоторые преимущества в безрецидивной выживаемости больных.

На смену поддерживающему лечению химиопрепаратами пришли интерфероны, которые продемонстрировали высокую противоопухолевую активность при индолентных лимфомах. Однако полученные данные различных клинических протоколов были весьма противоречивы, что послужило основанием для проведения большого метаанализа результатов 10 рандомизированных исследований с включением около 1900 больных ФЛ, получавших поддерживающее лечение интерфероном в первой ремиссии.[13] Оказалось, что преимущества в выживаемости были получены только в той популяции больных, которые получали интерферон не только в поддерживающем режиме, но и в комбинации с химиотерапией на этапе индукции. Кроме того, большое число осложнений и тяжелая переносимость интерферона, особенно пожилыми больными, часто служили причиной отказа от данного вида лечения.

В конце 1990-х годов в литературе впервые были опубликованы обнадеживающие результаты по применению ритуксимаба в лечении рецидивов ФЛ (31 центр, 166 больных). Общая эффективность монотерапии ритуксимабом составила 48 %, медиана времени до прогрессирования — 13 мес.[14] Впоследствии становится очевидным, что ритуксимаб обладает рядом свойств, которые делают данный препарат крайне привлекательным для использования в качестве поддерживающей терапии. Во-первых, ритуксимаб при минимальных и краткосрочных, легко купируемых побочных эффектах не обладает поздней кумулятивной токсичностью. Во-вторых, антиген CD20 персистирует на клетках резидуальной лимфомы, в литературе можно встретить только единичные случаи описания отсутствия экспрессии CD20 при рецидивах лимфом после ранее проведенной терапии ритуксимабом. Эффективность повторного лечения данным препаратом составляет в целом 40–50 %. Наконец, на фоне поддерживающей терапии анти-CD20-антителами можно достичь улучшения качества противоопухолевого ответа (переход частичной ремиссии в полную) и контролировать минимальную остаточную болезнь. И, пожалуй, не менее важным является улучшение качества жизни больных, т. к. редкими амбулаторными курсами удается поддержать длительные ремиссии и общее удовлетворительное состояние пациентов без признаков активности болезни.

Что сегодня мы знаем о поддерживающей терапии ритуксимабом, когда и при каких вариантах НХЛ эффективность ее не вызывает сомнений? Ответом на эти вопросы могут служить результаты ряда крупных контролируемых исследований, которые завершены или продолжаются в настоящее время. Анализируя их, мы представляем вашему вниманию основные положения поддерживающей терапии ритуксимабом (ПТР).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ МОНОТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

ПТР после монотерапии ритуксимабом изучалась в 3 клинических исследованиях. Наиболее крупное — это протокол SAKK 35/98 (Swiss Group for Clinical Cancer Research), в который был включен 151 больной ФЛ (51 — первичный) с полной, частичной ремиссией или стабилизацией после 4 еженедельных введений ритуксимаба (индукционный этап).[15] Далее пациенты оставались под наблюдением или получали ритуксимаб каждые 2 мес. (всего 4 введения). Медиана бессобытийной выживаемости оказалась в 2 раза выше в группе больных, получавших ПТР (23 *vs* 12 мес.; $p = 0{,}024$), причем у первичных пациентов эти преимущества были особенно очевидны (36 *vs* 19 мес.; $p = 0{,}009$).

В двух других исследованиях,[16,17] инициированных американскими учеными (Minnie Pearl Cancer Research Network), больные получали 4 еженедельных введения ритуксимаба каждые 6 мес. на протяжении 2 лет. В первой работе в анализ были включены 62 первичных больных (61 % — ФЛ и 39 % — ХЛЛ). На фоне ПТР у 42 % больных было отмечено дальнейшее улучшение качества противоопухолевого ответа, а к концу исследования общая эффективность лечения составила 73 % при частоте полных ремиссий 37 %. В продолжении к первому протоколу та же группа ученых проводит исследование с участием пациентов с рецидивами или

рефрактерным течением ФЛ. После эффективной индукции ритуксимабом 90 больных были рандомизированы либо на ПТР, либо на повторное лечение ритуксимабом в случае прогрессирования заболевания. Несмотря на то что значительно большее число больных в группе ПТР по сравнению с повторным лечением оставались в ремиссии, достоверного улучшения 3-летней общей выживаемости достичь не удалось (72 *vs* 68 %). В настоящее время продолжаются два крупных рандомизированных исследования (RESORT и RWW) по изучению эффективности ПТР по сравнению с наблюдением и/или повторным лечением ритуксимабом при прогрессировании заболевания у больных ФЛ.

Обобщая полученные данные, можно заключить, что ПТР после индукционной монотерапии ритуксимабом у больных ФЛ, как первичных, так и с рецидивами заболевания, увеличивает в среднем медиану выживаемости без прогрессирования более чем на 1 год, причем без каких-либо признаков дополнительной токсичности.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 1496) инициировала большое исследование в 1998 г.[18] по изучению эффективности ПТР у 305 первичных больных с индолентными лимфомами (78 % имели III–IV стадию ФЛ). Больные получали на индукционном этапе лечение по схеме CVP и после достижения эффекта были рандомизированы либо на наблюдение, либо на 4 еженедельных введения ритуксимаба каждые 6 мес. в течение 2 лет. Оказалось, что бессобытийная (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) больных ФЛ, получавших поддерживающее лечение, были достоверно выше по сравнению со сроками жизни пациентов, которые оставались просто под наблюдением: медиана БСВ составила 61 и 15 мес. соответственно (p = 0,0003), 3-летняя ОВ — 91 и 75 % соответственно (p = 0,03). Таким образом, применение ПТР у больных ФЛ способствует удлинению сроков ремиссии без какой-либо дополнительной токсичности более чем на 4 года по сравнению с пациентами, которые только наблюдаются после эффективной химиотерапии.

Похожие результаты были получены американскими учеными (US Intergroup Trial), которые провели большое рандомизированное исследование, включающее 632 первичных пожилых больных ДВКЛ.[8] Больные получали индукционное лечение по программе CHOP или R-CHOP. Далее 415 пациентов после достижения ремиссии были рандомизированы на наблюдение (n = 208) или ПТР (n = 207). Преимущества в БСВ при проведении поддерживающего лечения были получены в популяции больных, которые в индукции получали CHOP (p = 0,0004), но не R-CHOP (p = 0,81). 2-летняя БСВ больных составила соответственно 77 (R-CHOP), 79 (R-CHOP+ПТР), 74 (CHOP+ПТР) и 45 % (CHOP).

Таким образом, первичным больным ФЛ и ДВКЛ, которые на этапе индукции получали только химиотерапию без ритуксимаба (CVP или CHOP), назначение ПТР является вполне оправданным и позволяет значительно увеличить длительность достигнутых ремиссий.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ

Два крупных рандомизированных исследования изучали эффективность ПТР у больных с рецидивами или резистентным течением ФЛ. Первый протокол, инициированный European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 20981), предусматривал индукционную терапию по схеме CHOP или R-CHOP, затем, после достижения полной или частичной ремиссии больные оставались под наблюдением или получали введение ритуксимаба каждые 3 мес. на протяжении 2 лет.[4] ПТР по сравнению с наблюдением достоверно улучшает выживаемость без прогрессирования (медиана 51,5 *vs* и 14,9 мес.; p < 0,0001) и 3-летнюю ОВ больных (85 *vs* 77 %; p = 0,0111). Необходимо отметить, что в отличие от первичных больных в рецидиве ФЛ поддерживающая терапия значительно улучшает БСВ как в группе пациентов, получавших CHOP (медиана 42,2 *vs* 11,6 мес.; p < 0,0001), так и R-CHOP (медиана 51,8 *vs* 23 мес.; p = 0,0043).

Второй протокол германской группы (German Low Grade Lymphoma Study Group — GLSG) включал больных с рецидивами ФЛ и МКЛ.[5] Больные сначала получали лечение по схеме R-FCM или FCM (вскоре этот рукав рандомизации был закрыт из-за несомненного преимущества иммунохимиотерапии), затем были рандомизированы на наблюдение (n = 91) или ПТР (n = 85). Как и в первом исследовании, было получено достоверное улучшение БСВ в случае проведения ПТР (p < 0,001) в группе больных ФЛ.

Таким образом, при рецидивах или резистентном течении ФЛ поддерживающая терапия ритуксимабом значительно улучшает отдаленные результаты лечения независимо от типа индукционного лечения (R + XT или XT) и может считаться стандартом лечения этой популяции больных. Основываясь на этих данных, французскими учеными было инициировано новое клиническое исследование (Primary Rituximab and Maintenance — PRIMA) по изучению эффективности ПТР после иммунохимиотерапии у первичных больных ФЛ. Результаты этого исследования пока не опубликованы, и к нему приковано внимание всех исследователей. Результаты PRIMA позволят, с одной стороны, определить наиболее эффективный режим химиотерапии первой линии (R-CHOP *vs* R-CVP *vs* R-MCP *vs* R-FCM), с другой стороны, подтвердить необходимость поддерживающего лечения после R + XT у первичных больных ФЛ. В настоящее время продолжается 6 крупных контролируемых исследований по изучению эффективности ПТР при ФЛ (табл. 2).

Эффективность ПТР после индукционной иммунохимиотерапии (R + XT) изучается и при МКЛ. Первое небольшое исследование[19] касается первичных больных МКЛ, которые после модифицированного режима R-Hyper-CVAD получали ПТР в течение 2 лет. 2-летняя БСВ и ОВ больных составили 59 и 77 % соответственно. Полученные удовлетворительные результаты демонстрируют возможность продления ремиссий без дополнительной токсичности на фоне ПТР. Второе контролируемое исследование GLSG[5] включало больных с рецидивами МКЛ, которые были рандомизированно рас-

Таблица 2. Исследования поддерживающей терапии ритуксимабом при фолликулярных лимфомах, которые продолжаются в настоящее время

Название исследования	Пациенты	ПТР после R + XT
PRIMA	Первичные	Индукция: R-CHOP *vs* R-FCM *vs* R-CVP *vs* R-MCP. Поддержка: ПТР *vs* наблюдение
OSHO/GLSG	Первичные	Индукция: R-CHOP *vs* R-MCP *vs* R-FCM. Поддержка: ПТР *vs* интерферон
Italian Multicenter Trial	Первичные (60–75 лет)	Индукция: 4R-FND + 4 R. Поддержка: ПТР *vs* наблюдение
ПТР после монотерапии ритуксимабом		
RESORT	Первичные	Индукция: 4 R. Поддержка: ПТР до прогрессии *vs* R при рецидиве
Wait & Watch	Первичные	Наблюдение *vs* 4 R *vs* 4 R + ПТР
SAKK 35/03	Первичные/рецидивы	Индукция: 4 R. Поддержка: R каждые 2 мес. (4 года) *vs* R каждые 2 мес. (5 лет)

пределены на наблюдение или ПТР после схемы R-FCM. Оказалось, что ПТР статистически достоверно удлиняет срок ремиссий у этой популяции больных (45 *vs* 9 % пациентов оставались в ремиссии в течение 2 лет).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В нескольких исследованиях продемонстрировано улучшение БСВ у больных НХЛ, получавших ПТР в течение года после проведения высокодозной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДТ с ауто-ТГСК). В частности, проанализированы результаты 27 больных с рецидивами различных вариантов НХЛ (12 ФЛ, 8 ДВКЛ, 3 МКЛ, 3 иммуноцитомы и 1 лимфома Беркитта).[20] Было показано, что длительное ежемесячное введение ритуксимаба (в среднем около 1 года) переносится хорошо и позволяет контролировать минимальную резидуальную болезнь (все 12 больных с ФЛ находятся в ремиссии при медиане наблюдения 30 мес.). В другой работе C. Haioun и соавт.[21] представили результаты применения ПТР после ВДТ с ауто-ТГСК у больных ДВКЛ. Оказалось, что при медиане наблюдения 4 года БСВ больных несколько выше в случае проведения ПТР, хотя статистически значимых различий получить не удалось (80 *vs* 71 %; $p = 0{,}098$). Небольшое число наблюдений к настоящему времени не позволяет сделать достоверных обобщений относительно целесообразности ПТР у данной популяции больных, ответ на этот вопрос может быть получен после завершения крупных контролируемых исследований (табл. 3).

Таблица 3. Исследования с поддерживающей терапией ритуксимабом при агрессивных вариантах НХЛ, которые продолжаются в настоящее время

№ протокола*, фаза	Пациенты	Характеристика исследования
NCT00209209, III	Первичные	ПТР после индукции (R-CHOP *vs* R-FC) у пожилых больных МКЛ
NCT00400478, III	Первичные	ПТР *vs* наблюдение у больных с агрессивными НХЛ
NCT00081146, III	Рецидивы	R-ICE *vs* R-DHAP перед ВДТ с ауто-ТГСК у больных ДВКЛ с последующей ПТР или наблюдением
NCT00078949, III	Рецидивы	GDP *vs* DHAP перед ВДТ с ауто-ТГСК у больных с агрессивными НХЛ и последующей ПТР или наблюдением

* Номер протокола, зарегистрированный на сайте: www.clinicaltrials.gov.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

В настоящее время в Российской Федерации в качестве режима ПТР зарегистрирована схема с введением препарата каждые 3 мес. в течение 2 лет. Эта схема имеет фармакокинетическое обоснование.

N. L. Berinstein и соавт. в 1998 г. показали в исследовании с участием пациентов с НХЛ, которым назначался ритуксимаб в виде 4 инфузий 1 раз в неделю, что с каждой последующей инфузией период полувыведения препарата увеличивался (76,3 ч после первой инфузии и 205,8 ч — после четвертой), при этом медиана концентрации ритуксимаба через 3 мес. после окончания терапии составляла 20,3 мкг/мл. Авторы изучали взаимосвязь между концентрацией препарата и ответом на лечение. Ими было показано, что чем выше концентрация ритуксимаба в крови, тем выше частота ответа: у 62 больных, ответивших на терапию, медиана концентрации препарата составила 25,4 мкг/мл, а у 42 неответивших — 5,9 мкг/мл.[23]

Основываясь на этих данных, N. Lucio и соавт. провели исследование, целью которого было определить оптимальный режим введения ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии у больных НХЛ. Целевой концентрацией был выбран показатель 25 мкг/мл. По данным авторов, после проведения индукционной монотерапии в виде 4 еженедельных инфузий для поддержания необходимой концентрации в крови требуется введение препарата каждые 3 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 19 мес. при медиане наблюдении 25 мес., общая частота ответа — 59 %, а частота полного ответа — 27 %.[24]

Таким образом, было получено фармакокинетическое обоснование оптимального режима ПТР: эффективная концентрация в крови сохраняется при условии введение ритуксимаба не реже каждых 3 мес.

В феврале 2009 г. L. Vidal и соавт.[22] опубликовали данные большого метаанализа (1143 больных) по изучению эффективности и безопасности применения ПТР при ФЛ. По данным 5 крупных исследований с участием 985 пациентов (R. Forstpointer, 2006; M. Ghielmini, 2004; J. Hainsworth, 2005; H. Hochster, 2005; M. H. van Oers, 2006), поддерживающая терапия ритуксимабом достоверно увеличивает ОВ больных. Обобщая все имеющиеся данные, мы предлагаем вашему вниманию основные положения по поддерживающей терапии ритуксимабом, которые базируются на обзоре всей доступной на сегодняшний день литературы.

Абсолютные показания к ПТР:

- после индукционной ХТ — у первичных больных ФЛ;
- после индукционной монотерапии ритуксимабом — у первичных больных, больных с рецидивами и резистентным течением ФЛ;
- у всех больных с рецидивами ФЛ независимо от типа индукционного лечения (R + ХТ или ХТ).

Возможные показания к ПТР:

- после иммунохимиотерапии (R + ХТ) — у первичных больных ФЛ;
- после химиотерапии (CHOP) — у первичных пожилых больных ДВКЛ;
- после иммунохимиотерапии (R + ХТ) — у больных МКЛ;
- после ВДТ с ауто-ТГСК — при рецидивах ФЛ, ДВКЛ, МКЛ.

Режим и длительность введения:

- 375 мг/м^2 каждые 2–3 мес. в течение 2 лет или
- 375 мг/м^2 еженедельно 4 введения каждые 6 мес. в течение 2 лет.

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ И ДРУГИЕ АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

Оптимальный режим и длительность ПТР остаются в настоящее время предметом дискуссий и до конца не изучены. В разных исследованиях рассматривались различные режимы, которые по эффективности не уступали друг другу: одно введение каждые 2–3 мес. до 2 лет или 4 еженедельных введения каждые 6 мес. на протяжении 2 лет. Остается неопределенной также и длительность применения ритуксимаба: достаточно ли 2-летнего периода лечения или терапия должна быть продолжена до развития рецидива? Большинство исследователей все же предлагают лечение до 2 лет, если больной не находится в рамках клинических исследований.

Токсичность и потенциальный риск при ПТР также остаются предметом пристального внимания ученых. Так, согласно данным L. Vidal и соавт.,[22] ПТР увеличивает ОВ больных, даже несмотря на большую частоту инфекционных осложнений. Ряд других авторов также указывают на высокий риск развития нейтропении при длительном применении

ритуксимаба.[23] Деплеция зрелого В-клеточного пула в ряде случаев может ассоциироваться с увеличением числа вирусных инфекций (цитомегаловирусы, энтеровирусы, вирусы гепатита). Наиболее подверженным инфекциям являются ранее леченные больные, в частности получавшие флударабинсодержащие режимы.

Потенциальные комбинации ПТР с другими агентами интенсивно изучаются в настоящее время. В частности, интересным является возможность применения бортезомиба (Velcade) или леналидомида (Revlimid) в комбинации с ПТР.

Качество жизни при ПТР стало предметом отдельного изучения. В работе M. Witzens-Harig и соавт.[25] показано, что качество жизни больных ФЛ и МКЛ, получавших ПТР или находящихся просто под наблюдением, не различалось.

И наконец, в завершение хотелось бы отметить, что ПТР улучшает эмоциональную составляющую качества жизни, поскольку позволяет больным не пассивно ждать развития следующего, по сути неизбежного, рецидива, а дает им ощущение контроля над болезнью и придает бо′льшую уверенность в своем длительном благополучии. ПТР удлиняет сроки ремиссии, позволяет больным активно работать и вести полноценный образ жизни — жизни без болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997 Jun 1; 89(11): 3909–18.

2. *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.

3. *Hiddemann W., Kneda M., Dreyling M.* et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with CHOP alone: results of prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005; 106(12): 3725–32.

4. *van Oers M. H., Klasa R., Marcus R.* et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. Blood 2006; 108(10): 3295–301.

5. *Forstpointner R., Dreyling M.* et al. The addition of rituximab to FCM significantly increase the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma: results of prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004; 104(10): 3064–71.

6. *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. New Engl. J. Med. 2002; 346(4): 235–42.

7. *Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A.* et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MinT) Group. Lancet Oncol. 2006; 7(5): 379–91.

8. *Habermann T., Weller E.* et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone without or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2006; 24(19): 3121–7.

9. *Lenz G., Dreyling M.* et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 1984–92.

10. *Heroid M., Haas A.* et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: East German Study Group Hematology and Oncology Study. J. Clin. Oncol. 2007; 25(15): 1986–92.

11. *Ezdinli E., Harrington D.* et al. The effect of intensive intermittent maintenance therapy in advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1987; 60: 156–60.

12. *Steward W., Crowther D.* et al. Maintenance chlorambucil after CVP in the management of advanced stage, low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1988; 61: 441–7.

13. *Rohatiner A., Radford J.* et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 2215–23.

14. *McLaughlin P., Grillo-Lopez A.* et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 2825–33.

15. *Ghielmini M., Schmitz S.* et al. Prolonged treatment with rituximab in patient with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with standard weekly x 4 schedule. Blood 2004; 103: 4416–23.

16. *Hainsworth J., Litchy S.* et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for indolent non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 4261–7.

17. *Hainsworth J., Litchy S.* et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for indolent non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. Blood 2003; 102: 411a.

18. *Hochster H., Weller E.* et al. Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma: results of the E1496 Phase III trial from the Eastern Co-operative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. Blood 2005; 106: 106a.

19. *Kahl B., Longo W.* et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma; a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. Ann. Oncol. 2006; 17(9): 1418–23.

20. *Neumann F., Harnsen S.* et al. Rituximab long-term maintenance therapy after autologous stem cell transplantation in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann. Hematol. 2006; 85: 530–4.

21. *Haioun C., Mounier N.* et al. Rituximab compared to observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy (HDC) with autologous stem cell transplantation in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 8012.

22. *Vidal L., Gafter-Gvili A.* et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. J. Natl. Cancer Inst. 2009 Feb 18; 101(4): 248–55.

23. *Gordan L. N.* et al. Phase II Trial of Individualized Rituximab Dosing for Patients with CD20-Positive Lymphoproliferative Disorders. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 1096–102.

24. *Berinstein N. L.* et. al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann. Oncol. 1998; 9: 995–1001.

25. *Witzens-Harig M., Reiz M.* et al. Quality of life during maintenance therapy with rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized controlled trial. Ann. Hematol. 2009 Jan; 88(1): 51–7.

Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами

Е. И. Емелина [1], *К. В. Шуйкова* [1], *Г. Е. Гендлин* [1], *Г. И. Сторожаков* [1], *С. В. Лепков* [1], *Е. А. Демина* [2]

РЕФЕРАТ

В современной онкологии широко применяются комбинированные схемы лечения, включающие антрациклиновые антибиотики и лучевую терапию. Нами были обследованы больные с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами до и после лечения. На фоне лечения антрациклинами в 20 % случаев развивается антрациклиновая кардиомиопатия. Под воздействием лучевой терапии на область средостения у части больных возможны перикардит, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, коронарная патология, изменения клапанного аппарата.

Усовершенствование методик лечения увеличивает продолжительность жизни и безрецидивную выживаемость онкологических больных. За счет этого увеличивается количество больных, у которых развиваются осложнения после лечения, в т. ч. и кардиологические. Этот факт, в свою очередь, ставит перед врачами других специальностей новую задачу — своевременное выявление и лечение осложнений, развивающихся после окончания терапии данной группы больных.

Ключевые слова

антрациклины, лучевая терапия, химиотерапия, кардиотоксичность, кардиомиопатия, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома.

Cardiac damage after modern chemo- and radiotherapy in patients with lymphomas

E. I. Emelina [1], *K. V. Shuykova* [1], *G. E. Gendlin* [1], *G. I. Storozhakov* [1], *S. V. Lepkov* [1], *E. A. Dyomina* [2]

SUMMARY

In modern oncology the combined schemes of treatment include anthracyclines and radiotherapy. We studied Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients before and after treatment. Anthracycline cardiomyopathy develops in 20 % of cases after treatment.

Radiation-induced heart disease includes a wide spectrum of cardiac pathologies, such as coronary artery disease, valvular heart disease, electrical conduction abnormalities, cardiomyopathy. Improvement of the techniques of treating lymphoma patients increases life expectancy and recurrence-free survival rate of oncological patients. Now we can wait increase of complications of late outcome including the cardiological diseases due to increase of number lymphoma of patients after treatment. This fact sets a new problem for doctors working in any area: on-time revealing and treating complications which develop after the termination of therapy of these patients.

Keywords:

anthracyclines, radiotherapy, chemotherapy, cardiotoxicity, cardiomyopathy, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma.

[1] Russian State Medical University, Moscow

[2] N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: ksanochka2002@mail.ru

Принято в печать: 15 мая 2009 г.

ВВЕДЕНИЕ

В основе достижений современной онкологии лежит применение эффективных комбинаций химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии. В то же время некоторые из этих средств, а также лучевая терапия у части больных приводят к развитию различных осложнений.

В настоящее время в связи с усовершенствованием методов лечения увеличивается продолжительность жизни и безрецидивная выживаемость онкологических больных. Однако с увеличением продолжительности жизни пациентов и сроков наблюдения за ними увеличивается и количество поздних осложнений как лучевой, так и полихимиотерапии. Этот факт, в свою очередь, ставит перед врачами различных специальностей новую задачу — своевременное выявление и лечение осложнений, развивающихся после окончания терапии онкологических заболеваний. Важными побочными эффектами являются кардиотоксичность некоторых химиопрепаратов и лучевые поражения сердца. В этих случаях при успешном лечении основного заболевания возникает вероятность развития кардиомиопатии токсического характера или связанной с лучевым поражением, а чаще вследствие и того и другого, что нередко оказывается причиной не только снижения качества жизни больных, но и уменьшения ее продолжительности.

Поражение сердца возникает под действием антрациклиновых антибио-

[1] ГОУ ВПО РГМУ им Н. И. Пирогова Росздрава, кафедра госпитальной терапии № 2, ГКБ № 12, Москва

[2] РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН, Москва

тиков (доксорубицин) и других химиотерапевтических препаратов, обладающих кардиотоксичностью (митоксантрон, 5-фторурацил, циклофосфамид, ифосфамид, цисплатин, этопозид, амсакрин, трастузумаб и др.). Считается, что антрациклины вызывают гибель кардиомиоцитов, повышая уровень свободных радикалов, активируя тромбоциты, повышая секрецию гистамина и продукцию С-13 гидроксиметаболитов. Это ингибирует ферментативную активность в сарколемме, что приводит к изменению продукции энергии, получаемой при расщеплении АТФ. Кроме того, доксорубицин приводит к высвобождению фактора некроза опухолей-α и интерлейкина-2, способствующих развитию токсичности.[1,2]

Антрациклиновая кардиомиопатия возникает в небольшом проценте случаев при применении доксорубицина в суммарной дозе 400 мг/м^2, а в дозе 700 мг/м^2 — более чем у 20 % больных. Почему у некоторых пациентов, получающих невысокие дозы доксорубицина, развивается кардиомиопатия, а у других, которые получают крайне высокие дозы, она не развивается, до сих пор неясно. Впрочем, некоторые факторы риска в настоящее время идентифицированы — это высокая частота введения препарата и заболевания сердца в анамнезе.[3]

В зависимости от проявления первых признаков поражения сердца различают несколько типов кардиотоксичности: острая, подострая, проявляющаяся во время лечения, а также хроническая и поздняя хроническая кардиотоксичность, симптомы которых наблюдаются после окончания терапии. Наибольший интерес в настоящее время представляет выявление группы больных с высоким риском развития хронической и поздней хронической кардиотоксичности.

Хроническая кардиотоксичность проявляется чаще всего симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение первого года после окончания лечения у 0,4–23 % больных. Поздняя хроническая кардиотоксичность может обнаружиться спустя годы и даже целые десятилетия после окончания лечения антрациклинами. Обычно она носит субклинический и прогрессирующий характер и часто развивается у пациентов, получающих относительно низкие дозы антрациклинов — менее 480 мг/м^2.[1]

Клинические признаки хронической кардиотоксичности нестандартны. Наиболее частыми симптомами являются снижение переносимости физической нагрузки, одышка при нагрузке. Согласно принятым рекомендациям, больные с развившейся симптоматикой должны получать стандартную терапию ХСН. У 65–87 % больных происходит улучшение состояния, но функция левого желудочка, по данным J. S. Moreb и D. J. Oblon (1992), восстанавливается редко.[4] В то же время S. E. Lipshutz и соавт. (1996) считают полное выздоровление возможным.[5] Фармакологическое лечение может улучшить качество жизни и снизить количество осложнений, однако антрациклиновая кардиомиопатия плохо поддается лечению и определяет плохой прогноз. Несмотря на активную терапию ХСН, смертность составляет от 27 до 61 %. При возникновении хронической кардиотоксичности в течение первых 4 нед. после окончания химиотерапии прогноз наиболее неблагоприятный.[3]

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2003 по 2006 г. на кафедре госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО РГМУ им. Н. И. Пирогова Росздрава обследовано 112 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получавших лечение в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, которое включало антрациклиновые антибиотики в составе схем химиотерапии и лучевую терапию на средостение. В исследование вошли пациенты с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, у которых диагноз был подтвержден гистологически, иммунофенотипически или иммуноморфогистохимически, с I–IV стадией заболевания. Критерием включения в исследование было применение антрациклиновых антибиотиков в схемах химиотерапии основного заболевания, критериями исключения — наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета, исходной фибрилляции предсердий.

Из 112 включенных в исследование 44 пациента были обследованы в момент установления диагноза лимфопролиферативного заболевания и назначения антрациклинов, 31 из них — и после завершения химиотерапии. Кроме того, 68 больных обследованы только в отдаленном периоде после окончания химиотерапии в срок от 1 года до 30 лет (медиана 4 года) в состоянии длительной ремиссии вместе с 24 пациентами, у которых ремиссия достигнута за время наблюдения, они составили группу из 92 больных. Группой сравнения послужили данные 59 здоровых лиц в возрасте от 20 до 65 лет (30 женщин и 29 мужчин).

Всего обследовано 90 больных с диагнозом лимфома Ходжкина и 22 — с неходжкинскими лимфомами. У больных с лимфомой Ходжкина установлено три гистологических варианта: нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант и лимфоидное истощение. Группа больных с неходжкинскими лимфомами, согласно классификации лимфоидных опухолей REAL, а с 2001 г. — классификации ВОЗ, включала пациентов с диагнозами диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (18 больных) и анапластической крупноклеточной лимфомы (4 больных). В динамике наблюдалось 7 пациентов с диагнозом В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Группа обследованных только в период ремиссии включала 11 больных, получавших ранее лечение по поводу В-клеточной крупноклеточной лимфомы, и 4 — по поводу анапластической крупноклеточной лимфомы.

В исследование вошли больные в возрасте от 16 до 65 лет, из них 39 мужчин и 73 женщины. Медиана возраста всех обследованных больных составила 31 год (16–65 лет), мужчин — 27 лет (16–55 лет), женщин — 31 год (16–65 лет).

Медиана возраста больных с лимфомой Ходжкина, обследованных до лечения, составляла 26 лет (16–65 лет), больные с неходжкинскими лимфомами были статистически значимо старше — 45 лет (29–55 лет) ($p = 0{,}012$).

Группа пациентов, обследованных в период ремиссии, включала 45 женщин и 23 мужчины. Медиана возраста больных — 31 год (18–65 лет), возраста мужчин — 26 лет (18–55 лет), женщин — 31 год (19–65 лет).

Всем пациентам химиотерапия основного заболевания проводилась по стандартным схемам: ABVD, BEACOPP, CHOP. Схема ABVD была применена для лечения 46 пациентов, BEACOPP — 55, CHOP — 11 пациентов.

Программа лечения состояла либо из 6 циклов схемы ABVD, либо из 8 циклов BEACOPP, либо из 6 циклов CHOP. Суммарная доза доксорубицина при лечении по схеме ABVD составляла 300 мг/м^2, BEACOPP — 200 мг/м^2, CHOP — 300 мг/м^2.

Клиническое обследование включало осмотр пациента, оценку общего состояния, локализации и консистенции увеличенных лимфатических узлов, размера селезенки. Тщательно выявлялись симптомы и признаки сердечной недостаточности. Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с отечественными рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности (2006). Функциональный класс (ФК) ХСН определяли по критериям NYHA.

Стандартная Эхо-КГ проводилась всем пациентам на аппарате SEQUOYA-512 (SIEMENS, Германия) в соответ-

ствии с общепринятым протоколом: исследование правых и левых отделов сердца в В- и М-режимах с расчетом основных показателей по формулам, введенным в компьютерное устройство прибора. Толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и переднезаднего размера левого предсердия измерялись методом Тейкхольца.

Фракция изгнания (ФИ) левого желудочка, индексированные по поверхности тела конечный систолический (иКСО) и конечный диастолический объемы (иКДО) левого желудочка определялись методом Симпсона.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Учитывая отсутствие нормального распределения данных, использовали непараметрические критерии:

- Манна—Уитни — для сравнения двух независимых выборок;
- Уилкоксона — для сравнения двух зависимых выборок;
- Краскала—Уоллиса — при сравнении трех и более независимых выборок с последующим сравнением по критерию χ^2 и Манну—Уитни при условии выявления статистической значимости по Краскалу—Уоллису;
- Фридмана—Кендалла в статистике ANOVA — при сравнении трех и более зависимых величин;
- коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Данные представлены в виде медианы и минимальных и максимальных значений.

До начала химио- и лучевой терапии у обследуемых пациентов симптомов сердечной недостаточности выявлено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При Эхо-КГ перед началом лечения (группа из 44 больных) небольшое количество жидкости было выявлено у 12 человек, из них у 5 пациентов в процессе лечения появились жалобы на одышку. Явлений тампонады не было ни у одного пациента. У 7 из 44 больных перед лечением при УЗИ визуализировалась опухоль в средостении. У одного из этих пациентов появилась одышка в процессе проведения химиотерапии.

Результаты Эхо-КГ у пациентов до начала химиотерапии сравнили с имеющимися на кафедре данными группы здоровых лиц. У группы больных с лимфопролиферативными заболеваниями до начала специфического лечения не было отличий от группы контроля в показателях систолической и диастолической функций сердца. Высоко статистически значимо различалась ЧСС, которая у больных с лимфопролиферативными заболеваниями была значительно выше — 82 (60–109) против 68 уд./мин (49–74) в группе здоровых лиц ($p < 0{,}001$).

Проведенный анализ эхокардиографических параметров у пациентов в отдаленном после лечения периоде ($n = 92$) и до начала химиотерапии, включавшей антрациклиновые антибиотики ($n = 44$), показал статистически значимое отличие иКСО больных до лечения в сравнении с данными после терапии: 15,9 (9,64–31,9) и 20,2 мл/м^2 (7,91–49,6) соответственно (p=0,008), а также статистически значимо более низкую ФИ левого желудочка у больных после терапии: 68,1 (54,2–82,8) и 63,8 % (23,0–80,7) соответственно (p <0,001). Эти различия отмечались у пациентов обоего пола.

Далее проведено сравнение величины ФИ у пациентов до лечения (44 больных) с таковой непосредственно после лечения (31 больной) и ФИ у больных, находящихся в различных сроках ремиссии (92 больных). При сравнении ФИ в этих группах больных в качестве трех независимых величин отмечается постепенное ее снижение с течением времени: 68 % (54,2–82,8 %) — до лечения, 65,1 % (48,9–75,1 %) — непосредственно после лечения, 63,9 % (25,6–80,7 %) — в отдаленный период (критерий по Краскала—Уоллиса, $p = 0{,}003$) (рис. 1, *А*).

На рис. 1, *Б* (все исследования во всех трех группах) видно, что снижение значений медианы в группах с течением времени происходит за счет появления больных с низкой систолической функцией.

При этом в ближайшем после лечения периоде ремиссии клиническая картина нетяжелой сердечной недостаточности II функционального класса (ФК), возникшая к окончанию лечения, имелась у 11 из 31 пациента, обследованного непосредственно после лечения. У 13 из 92 больных, обследованных в отдаленный период после лечения, ФИ была снижена до 40 %. Еще у 2 пациентов, обследованных через 10 лет после лечения и более, ФИ была меньше 30 % — у них имелась тяжелая сердечная недостаточность IV ФК.

При сравнении в этих же группах больных значений объемных показателей (рис. 2) отмечено, что за время лечения происходит снижение иКДО с 54,4 (37,4–79,4) до 48,8 мл/м^2 (33,9–71,4), но в отдаленный период после окончания лечения отмечается его возврат почти к исходной величине — 52,7 мл/м^2 (31,1–83,9) (рис. 2, *А*). В то же время происходит постепенное увеличение иКСО от

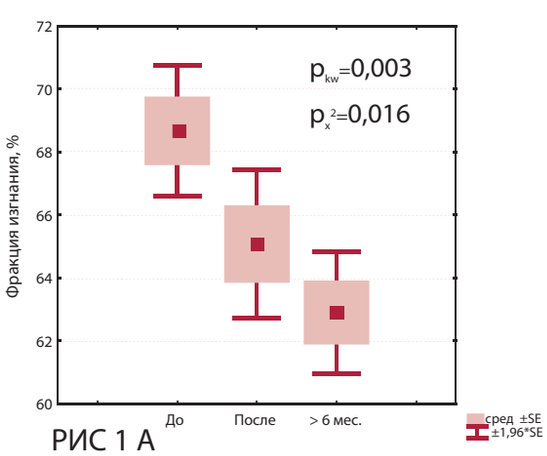

РИС 1 А

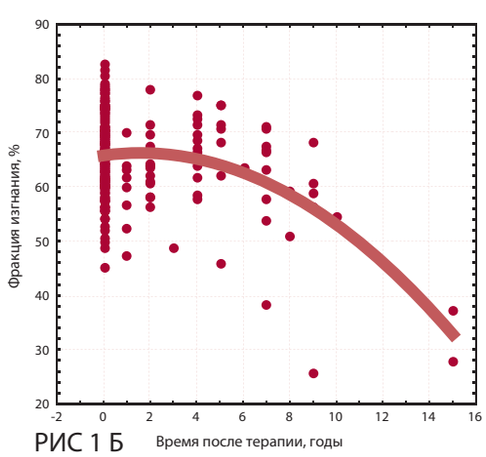

РИС 1 Б

Рис. 1. Изменения фракции изгнания в трех группах обследованных пациентов:
А — при сравнении независимых величин: до химиотерапии — 44 пациента, непосредственно после проведенного лечения — 31 больной, в отдаленный период (> 6 мес.) после химиотерапии — 92 пациента; *Б* — у всех больных в зависимости от времени обследования; P_{kw} — уровень достоверности по Краскалу—Уоллису; Px^2 — по χ^2

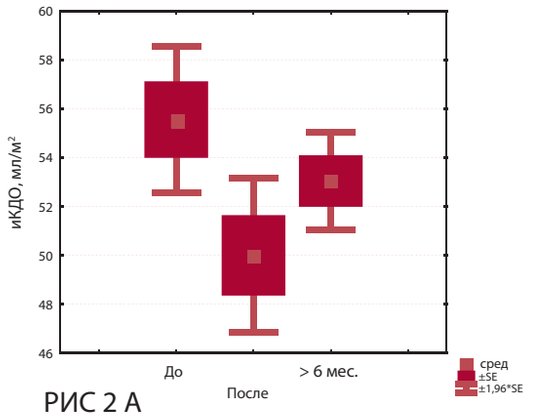

РИС 2 А

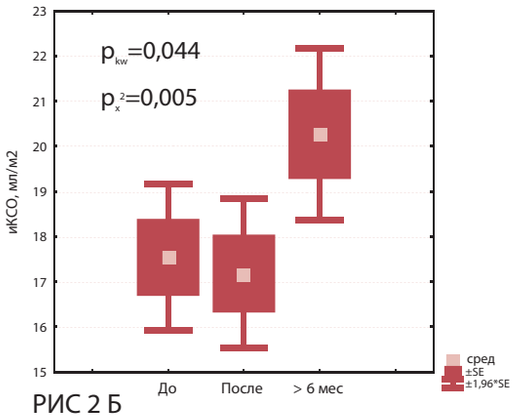

РИС 2 Б

Рис. 2. Показатели иКДО (*А*) и иКСО (*Б*) в тех же группах больных, что и на рис. 1

15,9 (9,6–31,9) до 19,1 мл/м² (6,8–56,3) (рис. 2, *Б*). Такое увеличение иКСО без существенного увеличения иКДО и приводит у большинства больных в отдаленный период к снижению ФИ без дилатации левого желудочка.

Важно подчеркнуть, что снижение систолической функции у этих больных в основном происходит без увеличения полости левого желудочка. Только у одной пациентки из обследованных в отдаленный после лечения период сердечная недостаточность прогрессировала в течение 30 лет и характеризовалась низкой фракцией изгнания при дилатации левого желудочка сердца (КДО — 174 мл). У 4 больных, уже до лечения имевших несколько увеличенный иКДО — до 75 мл/м² (72,4–79,4), в дальнейшем он снизился до 55 мл/м² (43,2–58,5), а затем в период ремиссии несколько повысился ($p = 0,05$).

Таким образом, почти во всех случаях сердечная недостаточность различной степени выраженности сочеталась с нормальным диастолическим объемом левого желудочка. Примером такого развития ХСН была тяжелая сердечная недостаточность у молодой женщины с низкой систолической функцией без дилатации левого желудочка сердца (КДО — 105 мл, иКДО — 58,3 мл/м²). Пациентка обследована в нашей клинике через 10 лет после завершения химио- и лучевой терапии.

Больная З., 32 года, поступила в стационар с жалобами на одышку при физической нагрузке повседневного уровня (III ФК), выраженные отеки нижних конечностей, сердцебиение, слабость, повышенную утомляемость. Из анамнеза было известно, что в 1995 г. у пациентки выявлена диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома IV стадии с поражением шейно-надключичных, подмышечных, медиастинальных лимфатических узлов с прорастанием в левое легкое, мягкие ткани передней грудной стенки слева. Передневерхнее средостение занимал опухолевый конгломерат неоднородной структуры размером 8×8×11 см, тесно прилежащий к дуге аорты и легочному стволу, проникающий в мягкие ткани передней грудной стенки слева от тела грудины с распространением на легочную ткань верхней доли левого легкого. Больная получила лечение по схеме CHOP (АЦОП) — 8 циклов. Суммарная доза полученного доксорубицина составила 400 мг/м². В 1998 г. возник рецидив заболевания с поражением шейных лимфатических узлов с обеих сторон. Проведены лечение по той же схеме (4 цикла CHOP) и лучевая терапия на все лимфатические узлы выше диафрагмы. Суммарная доза доксорубицина, полученная пациенткой за все время лечения, составила 600 мг/м². Через месяц после окончания лечения больная отметила появление одышки и отеков нижних конечностей. На протяжении последующих 10 лет пациентка неоднократно обращалась к кардиологу по поводу нарастающей одышки и отеков, но рекомендуемая терапия ингибиторами АПФ (ангиотензинпревращающие ферменты), β-адреноблокаторами и диуретиками плохо переносилась и давала лишь кратковременное улучшение самочувствия, симптомы заболевания непрерывно прогрессировали.

При поступлении в ГКБ № 12 — базовую клинику кафедры госпитальной терапии № 2 РГМУ — состояние больной тяжелое. Значительное количество влажных мелкопузырчатых хрипов в легких с обеих сторон. Гидроторакс справа. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД — 80/60 мм рт. ст., ЧСС — 80 уд./мин. Печень выступает из-под края реберной дуги на 8 см. Массивные отеки нижних конечностей.

На рентгенограмме грудной клетки — признаки застоя, гидроторакс справа (рис. 3). Важно отметить, что расширения границ сердца не было.

За несколько месяцев до госпитализации у больной отмечался эпизод дезориентации в окружающем с исчезновением симптоматики в течение нескольких недель.

При Эхо-КГ 04.11.04 г. выявлен выраженный диффузный гипокинез и дискинез верхушечной области, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, выраженное снижение систолической функции левого желудочка (ФВ 25,6 %). Обращало на себя внимание, что резкое снижение систолической функции у больной произошло при отсутствии дилатации левого желудочка, нормальном размере и объеме полостей сердца (рис. 4 и 5). При Эхо-КГ выявлена

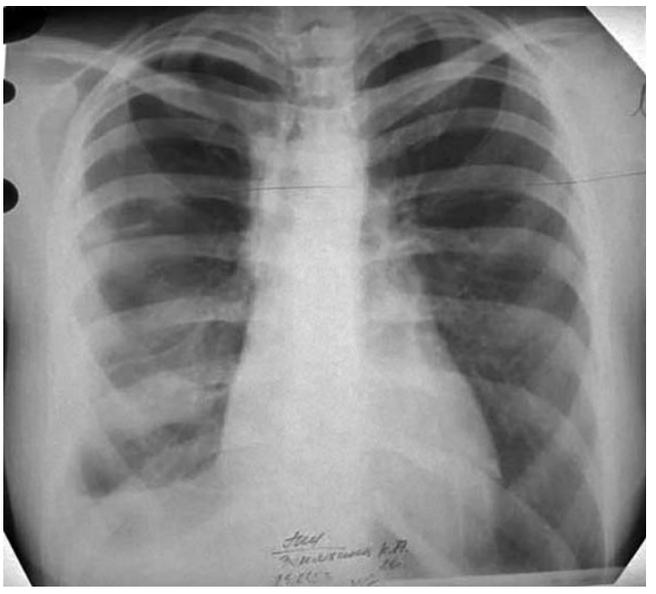

Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки больной З. Прямая проекция (объяснение в тексте)

гемодинамически малозначимая митральная и аортальная регургитация.

При повторной Эхо-КГ выявлен тромбоз желудочков сердца (рис. 6).

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение активности аминотрансфераз: АЛТ — до 528 ммоль/л, АСТ — до 520 ммоль/л, гипокалиемия — 2,43 ммоль/л.

Рис. 4. Эхокардиограмма больной З., четырехкамерная позиция от верхушки сердца (объяснение в тексте)

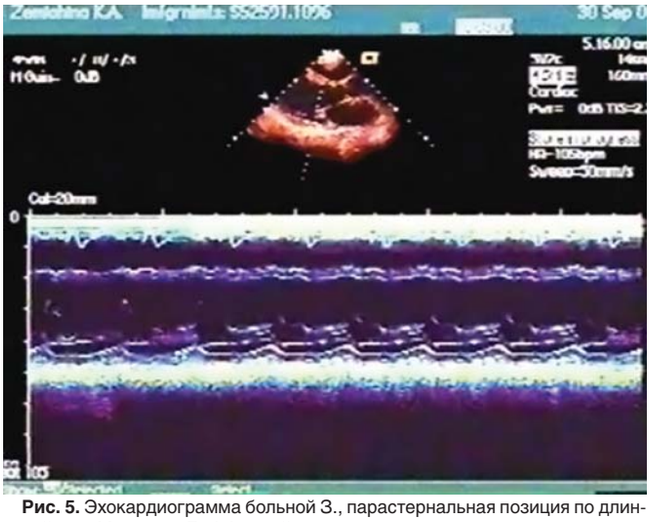

Рис. 5. Эхокардиограмма больной З., парастернальная позиция по длинной оси, М-режим. Диффузный гипокинез, полость левого желудочка не расширена, ФИ — 26,5 % (объяснение в тексте)

Рис. 6. Эхокардиограмма больной З. в момент повторного поступления. Стрелками указаны объемные образования (тромбы) верхушечной области правого и левого желудочков 1,4 × 1,4 см, 1,0 × 1,2 см (объяснение в тексте)

Положительный тест на вирус гепатита С (полимеразная цепная реакция).

Гипотония, имевшаяся при поступлении, сохранялась на протяжении всего времени наблюдения, что лимитировало подбор лекарственных препаратов.

Учитывая выраженный отечный синдром, больной был назначен лазикс 40 мг утром на фоне внутривенного введения кортикостероидов, верошпирон 150 мг/сут, бисопролол 1,25 мг/сут, дигоксин 0,025 мг/сут, фраксипарин 0,3 мл подкожно. К регулярно принимаемым диуретикам был добавлен диакарб (500 мг/сут). Постоянная гипотония не дала возможности использовать ингибиторы АПФ: при любой попытке назначения препаратов этого класса АД снижалось до критических цифр — 50/30 мм рт. ст.

В дальнейшем за время лечения в отделении отмечалось выраженное улучшение: перестали определяться отеки, практически исчезли хрипы в легких, остались единичные сухие в нижних отделах с обеих сторон, печень сократилась и пальпировалась всего на 2 см ниже края реберной дуги, уменьшилась слабость. Показатели АЛТ и АСТ снизились до 91 и 65 ммоль/л соответственно, уровень калия повысился до 4,34 моль/л.

Больная наблюдается на кафедре госпитальной терапии № 2 в течение 2,5 года, состояние ее стабильно. В настоящее время сохраняется компенсация ХСН на уровне II ФК. Отмечается увеличение фракции выброса левого желудочка до 40,4 %, повышение сократимости боковой стенки левого желудочка. На фоне терапии сохраняется значительное клиническое улучшение, пациентка смогла вернуться к труду.

Особенностью поражения сердца после лечения доксорубицином, как уже было сказано, является низкая систолическая функция (ФИ < 40–35 %) без дилатации камер. Это особенно характерно для молодых пациентов. Кроме описанной выше у нас прошли лечение и наблюдаются еще два таких больных. Показательно, что всем описываемым пациентам пока не удается назначить ингибиторы АПФ. Однако постоянный прием β-адреноблокаторов, диуретиков и дигоксина в течение 2 мес. привел к улучшению их состояния и увеличению ФИ (рис. 7).

На наш взгляд, интерес представляет и то, что на фоне лечения КДО у этих больных уменьшился, несмотря на то что на старте терапии сердечной недостаточности он не был увеличен (рис. 8).

По-видимому, это объясняется тем, что у таких больных имеется фиброз миокарда, который частично предотвращает дилатацию левого желудочка при застое и при применении диуретиков. При уменьшении объема циркулирующей жидкости объем камер сердца уменьшается. Это объясняет, почему в проекте Европейской классификации кар-

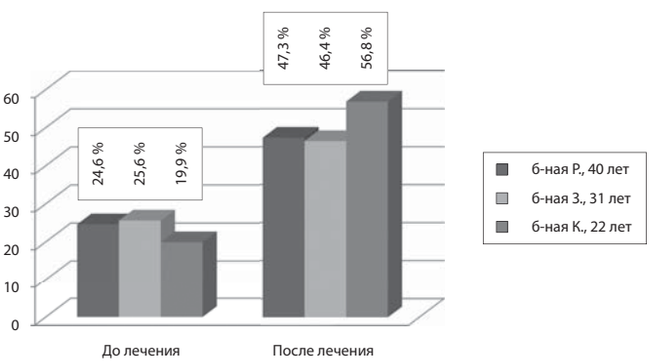

Рис. 7. Динамика фракции изгнания за время лечения трех больных (объяснение в тексте)

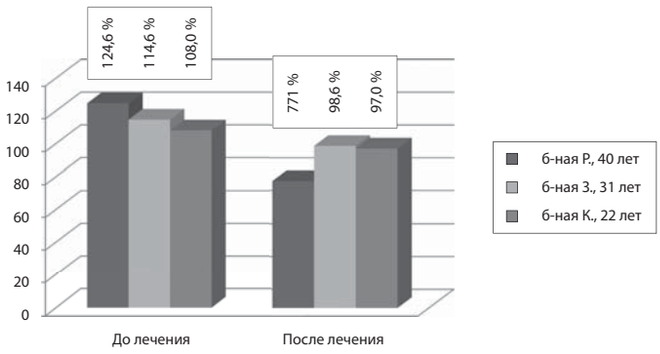

Рис. 8. Динамика КДО за время лечения трех больных (объяснение в тексте)

диомиопатий доксорубициновая кардиомиопатия отнесена к рестриктивным.[6]

В настоящее время разработаны **рекомендации для больных, получающих антрациклины**.[7]

1. Антрациклины не должны применяться у больных с ФИ < 30 %.
2. Если исходная ФИ составляет от 30 до 50 %, функция левого желудочка должна оцениваться перед каждой новой дозой антрациклинов.
3. Общими действующими критериями, требующими отмены антрациклиновой терапии, являются снижение фракции выброса левого желудочка более чем на 10 % от исходного уровня в течение 1 цикла лечения или ниже 30 % за все время химиотерапии.
4. Если исходная ФИ 50 % и более, в дальнейшем она должна измеряться при получении больным суммарной дозы антрациклинов 300–350 мг/м^2.
5. В соответствии с данными, полученными в нашем исследовании, следует также выявлять больных с быстрым снижением КДО (иКДО) после окончания лечения.

Лучевая терапия также может приводить к значительным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, при лечении злокачественных опухолей средостения, левого легкого, левой молочной железы под воздействия нейтронного облучения, рентгено- и гамма-терапии попадает сердце, несмотря на точность фокусировки зоны облучения.[8,9]

Облучение области сердца вызывает как немедленное, так и развивающееся постепенно и сохраняющееся длительно поражение различных его структур.[10] К лучевым реакциям сердца и сосудов относят перикардит, изменение клапанного аппарата сердца, коронарную патологию, нарушения ритма сердца и развитие кардиомиопатии. Частота развития лучевых повреждений сердечно-сосудистой системы достаточно высока и, по разным данным, может достигать 54 %.

Наиболее известным видом поражения в результате облучения являются перикардиты, протекающие как в виде бессимптомного выпота в полость перикарда, так и в форме хронического экссудативного или адгезивного перикардита с констрикцией или без нее. У больных, получивших облучение области сердца, отмечено повреждение коронарных сосудов, что сопровождается более ранним и быстро прогрессирующим атеросклерозом и проявляется синдромом стенокардии.[11] На фоне лучевого воздействия нередко также развивается фиброз миокарда, которому может сопутствовать эндокардиальный фиброз. Клиническим проявлением последнего является рестриктивная кардиомиопатия с нарушением диастолической функции левого желудочка.[12,13]

Характер и тяжесть лучевых повреждений зависят от исходного состояния тканей и органов до облучения. Для оценки возможного развития отдаленных последствий учитывается величина суммарной лучевой нагрузки на неповрежденную опухолевым процессом ткань и общий объем ткани, подвергающийся облучению. Однако исследование состояния здоровья лиц, подвергшихся воздействию излучения в различных дозах, не дало окончательного ответа на вопрос о величине дозовых нагрузок, вызывающих или усугубляющих патологические процессы в сердце и сосудах.[14]

Клетки миокарда до недавнего времени рассматривали как радиорезистентные. Однако с помощью электронно-микроскопических, биохимических и морфофункциональных методов были обнаружены непосредственные и отдаленные изменения миокарда после локального облучения даже в дозе 5–10 Гр.[8,15]

Необходимость решения проблем лучевого поражения сердца определила выявление его патогенетических звеньев, а также групп больных с высоким риском сердечно-сосудистых изменений.

Патогенетические факторы воздействия облучения на сердечно-сосудистую систему. Имеется большое количество исследований, показывающих роль катехоламинов в развитии лучевой болезни сердца. Известно, что под влиянием катехоламинов калий выходит из клетки в эстрацеллюлярное пространство, что приводит к снижению его внутриклеточной концентрации. Кроме того, катехоламины влияют на концентрацию в сыворотке натрия и магния. Таким образом, нарушение функции симпатоадреналовой системы приводит к изменению электролитного баланса и играет важную роль в развитии нарушений ритма сердца.[8,14]

Катехоламины увеличивают потребность сердца в кислороде, стимулируя окислительные процессы в миокарде.[14] В физиологических условиях это сопровождается усилением скорости коронарного кровотока. При стимуляции симпатоадреналовой системы и увеличении концентрации катехоламинов в крови потребность миокарда в кислороде значительно возрастает, но если она не компенсируется увеличением коронарного кровотока, это приводит к развитию гипоксии.

Гипоксия сопровождается нарушением физико-химических свойств и изменением обмена белков цитоплазмы сердечной мышцы, выполняющих ферментативную функцию и обеспечивающих метаболические и пластические процессы в здоровых и поврежденных тканях. Формирующиеся нарушения микромолекулярной структуры сократительных белков миокарда являются одной из причин развития функциональных нарушений сердца не только в острый период после повреждения, но и в стадии структурного восстановления.[11,15]

Процесс синтеза белков находится в прямой зависимости от энергопродуцирующих систем. Установлено, что бо́льшая часть энергии для синтеза белка в клетке продуцируется митохондриями, наличие в которых многочисленных ферментов необходимо для окисления углеводов, белков и жиров до CO_2 и H_2O и сопряжения этого процесса с синтезом АТФ, что указывает на важнейшую роль митохондрий в энергетических процессах клетки.

Для функционального состояния сердца уровень энергетического обмена имеет особое значение, т. к. в сердечной мышце интенсивность обмена в 10–15 раз выше средней величины обмена в тканях других органов. В связи с особенностью функциональной активности сердца весь его обмен подчинен энергообразованию. При этом в условиях ишемии митохондрии являются наиболее ранимыми структурами миокардиальных клеток.[11,15]

Изменения, развивающиеся в тканях сердца и сосудов в острый и отдаленный периоды после локального облучения в высоких дозах, различны.

Отдаленный период после облучения характеризуется нарастанием фиброзных изменений в структурах сердца. Преобладание патологических изменений той или иной структуры отражает многообразие возможных проявлений лучевой болезни сердца.

Одним из механизмов радиационного поражения перикарда является дисфункция фибробластов. Механизм радиоиндуцированного разрастания фиброзной ткани тесно связан со структурно-функциональными изменениями клеток, обеспечивающих ее метаболизм. Повышение коллаген-синтетической активности фибробластов в значительной степени определяется радиоиндуцированными изменениями, связанными, по-видимому, с повреждением их генетического аппарата. Перикардиальный фиброз может быть следствием повреждения эндотелиоцитов перикардиальных сосудов, что обусловливает пропотевание белков, включая фибриноген, образующий депозиты фибрина в строме перикарда.[12]

Помимо поражения перикарда осложнением лучевой терапии может быть развитие диффузного фиброза миокарда. Фиброзированные участки могут быть различного размера, но никогда не захватывают всю поверхность сердечной мышцы.[13]

В развитии фиброза в миокарде основную роль играет нарушение микроциркуляции. Известно, что количество капилляров на единицу объема миокарда выше, чем в коре головного мозга, а соотношение между количеством мышечных волокон и капилляров составляет 1:1. Изменение функции капилляров выявляется, по экспериментальным данным разных авторов, в результате даже однократного облучения в дозе от 1 до 3,5 Гр.[11]

При лучевом воздействии в дозах, превышающих пороговые, увеличивается проницаемость эндотелиального слоя, происходит повреждение мембран эндотелиоцитов. В результате набухания эндотелиальных клеток капилляров происходит микротромбирование капиллярной сети, что ведет к нарушению микроциркуляции и деструкции кардиомиоцитов. В условиях нарастающей ишемии развиваются фиброзные изменения миокарда с формированием групп миоцитов, разрозненных коллагеновыми волокнами. Происходит незаметное ухудшение функции левого желудочка в покое и, особенно, при нагрузке, определяемое радионуклидными методами и при Эхо-КГ.[14]

В более отдаленный период возникает клеточная депопуляция на фоне постепенного истощения пролиферации поврежденных эндотелиоцитов с развитием ишемии миокарда и интерстициального фиброза. Основная роль эндотелия как самостоятельного сердечно-сосудистого нейроэндокринного органа связана с обеспечением соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов, в т. ч. и сердца, адекватным нагрузкам кровоснабжении. При длительном воздействии повреждающих факторов происходит постепенное истощение компенсаторной способности эндотелиального слоя. Дисфункция эндотелия — обязательное звено патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, гипертонию, ХСН.[12]

Принципиальным является вопрос об определении, что является лучевыми реакциями и лучевыми повреждениями сердечно-сосудистой системы.

Лучевые реакции сердечно-сосудистой системы относятся к ранним изменениям и представляют собой острые патологические процессы, возникающие при проведении лучевой терапии или в ближайшие сроки после ее окончания, проходящие через 2–3 нед. самостоятельно или при воздействии специального лечения.

К **лучевым повреждениям** сердечно-сосудистой системы относят ее патологические изменения, возникающие в отдаленный период после лучевой терапии и характеризующиеся необратимыми морфологическими или функциональными нарушениями.[14]

С патоморфологической точки зрения лучевые реакции сердечно-сосудистой системы можно сравнить с тотальной воспалительной реакцией структур сердца и развитием перикардита, миокардита, эндокардита. Эти изменения могут проявляться в виде нарушения сердечного ритма и проводимости, снижения систолической функции левого желудочка сердца (ФИ), усугубления ишемии миокарда.[10]

К числу поздних лучевых повреждений относится развитие фиброзных изменений, поражение клапанов сердца, прогрессирование ИБС и ХСН, перикардита, кардиомитопатии. Все это приводит к ухудшению качества жизни и увеличению смертности больных.[8,13]

Клинические проявления ранних лучевых реакций сердечно-сосудистой системы. На раннем этапе большинство кардиальных изменений протекают скрыто и диагностируются только с помощью инструментальных методов исследования.

Так, изменения ЭКГ при острой лучевой болезни носят неспецифический характер. Они включают снижение вольтажа, расширение комплекса *QRS*, изменение сегмента *ST*, стойкое уплощение зубцов *T* и сглаженность зубца *P*, замедление внутрисердечной проводимости. Кроме того, в ряде случаев эти изменения могут отсутствовать, несмотря на уже имеющийся выраженный фиброз миокарда.[11]

При суточном мониторировании ЭКГ, проведенном после облучения области сердца, было установлено, что у больных общее число одиночных экстрасистол увеличивалось от нескольких десятков до нескольких сотен в сутки, ранних экстрасистол — с единичных эпизодов до нескольких десятков в сутки. Эпизоды групповых экстрасистол и периодов асистолии, отсутствовавшие до лучевой терапии, после нее выявлялись у 54 % больных. Это свидетельствует о возникновении электрической нестабильности облученного миокарда и риске появления аритмий высоких градаций по Лауну.[16]

Уже при локальном однократном облучении зоны сердца в дозе 2–3 Гр иногда наблюдаются преходящая синусовая аритмия и единичные желудочковые экстрасистолы. В 15 % случаев выявляется снижение сократительной способности миокарда, в 12 % — бессимптомный экссудативный перикардит, что отражает достоверное увеличение частоты изменения конечной части желудочкового комплекса. Характерна тенденция к снижению АД и синусовая тахикардия, более выраженные при более высоких дозах облучения.[17]

Постлучевые миокардиты встречаются в 18–31 % случаев. В их патогенезе большое значение принадлежит нарушению микроциркуляции, связанному с увеличением проницаемости мелких сосудов и сосудистыми стазами, что облегчает проникновение в клетки инфекционных агентов и антител.[14]

Клинические проявления поздних лучевых повреждений сердечно-сосудистой системы. По данным литературы, перикардит может наблюдаться у 10–15 % больных, подвергшихся облучению средостения в дозе более 40 Гр. Его развитие может происходить как в ранние, так и в отдаленные сроки после окончания лучевой терапии. Поражение перикарда в ранние сроки может быть обусловлено некрозом прилежащих к сердцу участков опухоли, по

поводу которой проводится лучевое лечение. Оно может проявляться как острым симптомным экссудативным перикардитом, так и бессимптомной транссудацией в полость перикарда, а также явлениями нарастающей во времени констрикции.[13,18]

Другая форма течения болезни перикарда — хроническая, заключающаяся в развитии хронического выпотного или констриктивного перикардита. Риск констриктивного перикардита — от 4 до 20 % — зависит от методики и дозы облучения.[18] Обычно применяемая при констриктивном перикардите перикардэктомия у пациентов с лучевым перикардитом не очень эффективна. Сообщается о 21 % периоперационной летальности пациентов с радиационно-индуцированной констрикцией перикарда. Это объясняется нередко развивающейся у этих больных вместе с перикардитом рестриктивной кардиомиопатией вследствие фиброза миокарда, которая значительно ухудшает результаты перикардэктомии.[3]

Кроме того, облучение области сердца приводит к развитию ИБС у 5–10 % больных (частота увеличивается, если лечение проводилось в молодом возрасте), изменению со стороны клапанов сердца — у 15–30 %, нарушению проводимости — у 0,5 %, внезапной смерти — в 0,5 % случаев. При всем этом часто изменения сердечно-сосудистой системы долго клинически не проявляются.[16]

Увеличение риска ИБС объясняется тем, что коронарные артерии расположены субэпикардиально под жировым слоем и часто страдают при лучевой терапии. У многих больных, получавших лучевую терапию на средостение, впоследствии выявлялись стенозы коронарных артерий. При этом бляшки, стенозирующие просвет, ничем не отличались от атеросклеротических. Отличительной чертой коронарных артерий облученного сердца было интенсивное фиброзное утолщение адвентиции, а также диффузная и/или локальная потеря внутренних и (особенно часто) наружных эластических мембран.[11]

Одним из типичных проявлений лучевой болезни сердца является сужение устьев коронарных артерий. Кроме того, облучение может вызывать значительное рубцевание субэпикардиальной жировой ткани, что приводит к сдавлению крупных коронарных сосудов. При ангиографической оценке коронарных артерий у пациентов часто обнаруживается высокая степень стеноза просвета правой коронарной артерии и вовлечение левой ветви.[17]

Обращает на себя внимание развитие подобных изменений у молодых людей. L. F. Fajardo также отмечал бо′льшую частоту поражений венечных артерий сердца у пациентов, облученных именно в молодом возрасте.[9] Этот факт еще раз подтверждает основной закон радиобиологии, в соответствии с которым более тяжелые последствия радиационного поражения выявляются в митотически активных тканях, которые и преобладают у молодых.[15]

Риск смерти от инфаркта миокарда возрастает в отдаленный период после облучения средостения и химиотерапии (более 7 лет) у пациентов, получавших интенсивную терапию по поводу распространенных стадий лимфомы Ходжкина. Болезнь коронарных артерий в таких случаях требует обязательной хирургической реваскуляризации миокарда.[19]

Развитие ИБС у пожилых пациентов, подвергшихся лучевой терапии с облучением средостения, усугубляется воздействием других, обычных для популяции факторов: избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе и т. д.[16] Поэтому трудно установить влияние облучения на развитие коронароангиосклероза у этого контингента больных и сравнить его с другими возрастными группами. Тем не менее отмечается более высокая заболеваемость инфарктом миокарда у больных с лучевой болезнью сердца, а в отдаленный период наблюдения констатируется рост числа случаев внезапной коронарной смерти по сравнению с группой контроля.[18]

Облучение средостения часто приводит к изменениям клапанов сердца, которые чаще всего становятся клинически явными приблизительно через 5 лет после облучения. Клапанная дисфункция, как правило, проявляется клинической картиной застойной сердечной недостаточности и одышки, при этом трудно выделить относительный вклад каждого из факторов — клапанного поражения и рестриктивной кардиомиопатии. В дополнение нарушение функции легких и выпотный плеврит могут играть свою роль в развитии одышки, поэтому одышка у этих больных чаще всего является многофакторной проблемой.[13,20]

В основе изменений клапанов лежит кальцификация створок. При этом имеются определенные особенности поражения клапанов у этих больных. Так, при ревматической этиологии поражение митрального клапана характеризуется слипчивым процессом. Первоначальной локализацией сращений являются малоподвижные участки, прилежащие к фиброзному кольцу. Происходит частичное сращение комиссур и изменения подклапанного аппарата, утолщение и слияние хорд. При поражении клапана в результате лучевого воздействия, поскольку чаще облучается переднее средостение, больше всего страдают структуры, попадающие в плоскость радиоактивного луча.[18,17] При поражении митрального клапана наиболее часто развивается фиброз и тугоподвижность проксимальной части его передней створки.

Под нашим наблюдением находилась пациентка 45 лет, получавшая лучевую терапию на средостение в дозе 40 Гр, у которой отмечалось развитие характерных изменений клапанов через несколько лет после окончания лучевой терапии. На рис. 9 видны практически неизмененные митральный и аортальный клапаны после окончания противоопухолевого лечения. Выраженный кальциноз митрального клапана развился в течение 3 лет наблюдения за этой больной (рис. 10).

Эти изменения сопровождались развитием гемодинамически значимой митральной регургитации (рис. 11) и сердечной недостаточностью III функционального класса.

Кардиохирургическое лечение больных с поражением клапанов вследствие облучения часто малоэффективно, прежде всего потому, что обратимость симптоматики может быть неполной из-за наличия рестриктивной кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности, а также нарушения функции легких. Периоперационный риск у этих больных резко возрастает из-за поражения сердца и внекардиальных нарушений, включающих кальцификацию аорты и поражение других органов. Кальцификация аортального клапана и корня аорты может сделать весьма затруднительным протезирование аортального клапана, а отсутствие расширения корня аорты может ограничить размер имплантированного протеза.[19,20] Поэтому показанием к кардиохирургической операции должно быть очень тяжелое поражение клапана, значительно снижающее качество жизни и создающее угрозу преждевременной смерти пациента. Повторные операции у больных с облучением средостения крайне трудны, потому что процессы, вызванные лучевой терапией, не прекращаются и в средостении имеются выраженные спайки. Поэтому при операциях на коронарных артериях у пациентов после лучевой терапии даже умеренная дисфункция аортального клапана должна служить

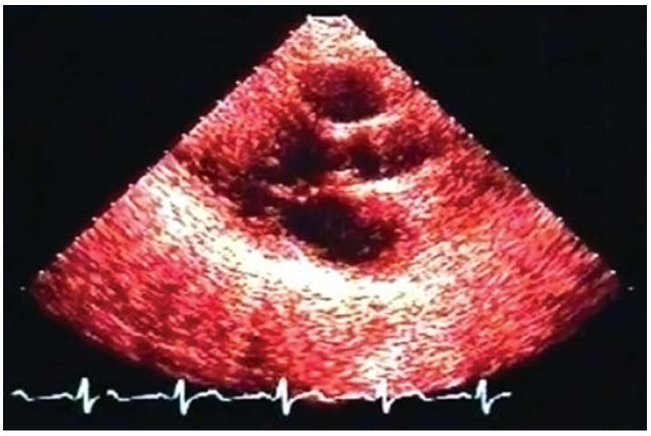

Рис. 9. Эхокардиограмма больной непосредственно после лучевой терапии на средостение. Парастернальная позиция длинной оси сердца. Видны неизмененные створки митрального и аортального клапанов

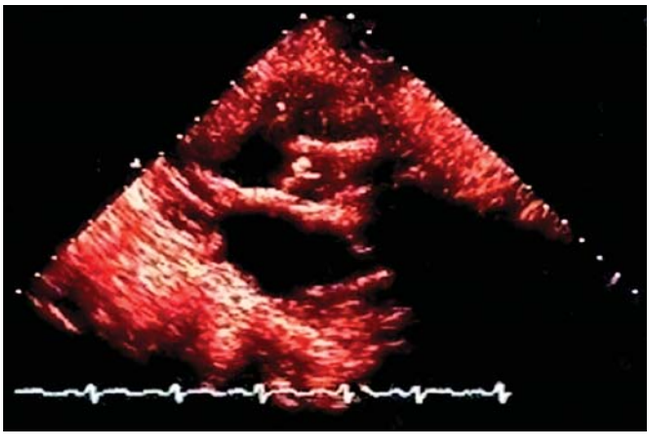

Рис. 10. Эхокардиограмма той же больной через 3 года после лучевой терапии на средостение. Парастернальная позиция длинной оси сердца. Видно утолщение основания передней створки митрального, повышенная эхоплотность аортального клапанов

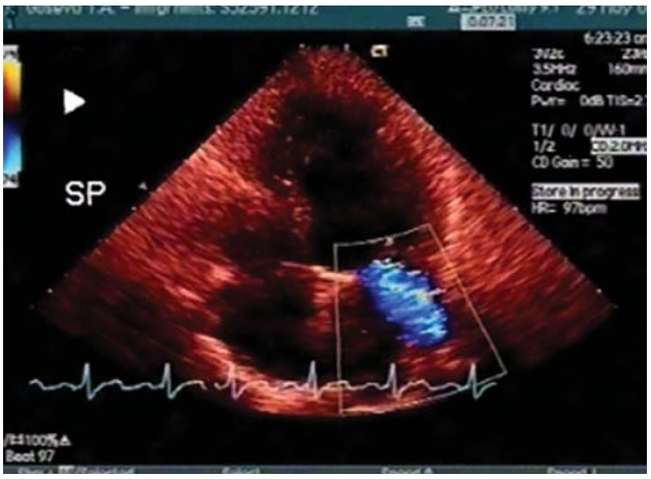

Рис. 11. Эхокардиограмма той же больной. Гемодинамически значимая митральная регургитация в результате поражения его створок

показанием к его протезированию во избежание опасности повторных операций в будущем.[21]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многообразие клинических проявлений лучевой болезни сердца, часто длительный период скрытого течения и прогрессирующий характер заболевания подчеркивают необходимость раннего и продолжительного динамического наблюдения за пациентами, получавшими лучевую терапию на средостение, для своевременного выявления формирующихся изменений и возможности лечения таких больных, а также ознакомления практического врача с потенциальными последствиями лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

6. *Орел Н. Ф.* Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления. Соврем. онкол. 2004; 6(3): 121–4.

7. *Поддубная И. В., Орел Н. Ф., Смирнова Н. Б., Егоров Г. Н.* Побочные реакции и осложнения противоопухолевой терапии и борьба с ними. В кн.: Химиотерапия опухолевых заболеваний. Н. И. Переводчикова (ред.). М., 2000; 336–59.

8. *Мясников А. А., Балашов А. Т.* Поздние осложнения комплексной терапии лимфогранулематоза. Клин. мед. 1997; 3: 21–3.

9. *Moreb J. S., Oblon D. J.* Outcome of clinical congestive heart failure induced by anthracycline chemotherapy. Cancer 1992; 70: 2637–41.

10. *Lipshultz S.* Dexrazoxane for protection against cardiotoxic effects of anthracyclines in children. Editorial. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 332–3.

11. *Elliott P., Anderson B., Arbustini E.* et al. Classification of cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur. Heart J. 2008; 29: 270–6.

12. ACC/AHA 2005 Guidelines Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. www.acc.org

13. *Байсоголов Г. Д.* Актуальные проблемы лучевой терапии. Мед. радиол. 1987; 3: 3–6.

14. *Fajardo L. F., Berthrong M., Anderson R. E.* Radiation pathology. Oxford University press, 2001; 165–80.

15. *Гогин Е. Е., Емельяненко В. М., Бенецкий Б. А.* и др. Сочетанные радиационные поражения. М.: Известия, 2000; 114–27.

16. *Важенин А. В.* Лучевые реакции в радиологической клинике. Фельдшер и акушерка 1989; 9: 24–6.

17. *Дубровская В. Ф.* Патогенез радиоиндуцированных склерозов. Мед. радиол. 1991; 11: 53–7.

18. *Моисеев В. С., Моисеев С. В.* Рестриктивные поражения миокарда. Кардиология 1990; 2: 114–7.

19. *Байсоголов Г. Д., Кирюшкин В. И.* Состояние сердечной мышцы у больных хронической лучевой болезнью в различные периоды заболевания (по данным эхокардиографического исследования). Радиация и риск. Обнинск, 2000; 43–47.

20. *Mettler F. A., Upton A. S.* Medical effects of ionizing radiation. Philadelphia, 1995; 430.

21. *Воробьев Е. И.* Радиационная кардиология. М.: Атомиздат, 1971; 266.

22. *Кутузова А. Б., Лелюк В. Г., Гуськова А. К.* Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения. Мед. радиол. и радиац. безопасн. 2000; 47(3): 66–79.

23. *Москалев Ю. И.* Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991; 463.

24. *Корытников К. И., Эттингер Т. С., Проскурина Т. В.* Изменения сердца, обусловленные отдаленными последствиями лучевой терапии. Клин. мед. 1999; 11: 52–5.

25. *Girinsky T., Cosset J. M.* Pulmonary and cardiac late effects of ionizing radiations alone or combined with chemotherapy. Cancer Radiother. 1997; 1(6): 735–43.

26. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48(3): 4–124.

Финансирование

Работа выполнена в рамках гранта НШ-5839.2008.7.

Гистиоцитарная саркома. Клинический случай и обзор литературы

В. А. Доронин [1], *Ю. А. Криволапов* [2], *А. В. Нечеснюк* [1], *А. В. Пивник* [3]

РЕФЕРАТ

Гистиоцитарная саркома является редким заболеванием с агрессивным характером течения, неблагоприятным прогнозом и плохим ответом на терапию. Для нее характерны экстранодальные поражения. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются ЖКТ, кожа, мягкие ткани. Могут поражаться селезенка, печень, костный мозг, ЦНС, кости. В диагностике важное значение имеет иммуногистохимическое исследование. В статье описывается клинический случай гистиоцитарной саркомы у 53-летнего мужчины с поражением кожи, костного мозга (с некротическими изменениями), ЦНС и костей скелета. Также обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики и лечения.

Ключевые слова

гистиоцитарная саркома, злокачественный гистиоцитоз, гистиоцитарная лимфома.

Histiocytic sarcoma. A case report and review of the literature

V. A. Doronin [1], *Y. A. Krivolapov* [2], *A. V. Nechesniuk* [1], *A. V. Pivnik* [3]

SUMMARY

Histolytic sarcoma is a rare neoplasm with aggressive clinical course and poor response to therapy. The disease is often present in extranodal sites, most commonly intestinal tract, skin and soft tissues. Spleen, liver, bone marrow, central nervous system, bone involvement may be seen. It is important to confirm the diagnosis using specific immunohistochemical markers. We describe a 53-year-old man with skin, bone marrow (with necrotic changes), central nervous system, bone involvement and discuss differential diagnosis and treatment problems.

Keywords:

histiocytic sarcoma, malignant histiocytosis, histiocytic lymphoma.

[1] Central Railway Clinical Hospital № 2 i. n. N. A. Semashko, Moscow

[2] Hematology an intensive care unit of Russian Academy of Postgraduate Education, Moscow

[3] Pirogov's National Medico-Surgical Center, Moscow

Контакты: vadim_doronin@mail.ru

Принято в печать: 28 апреля 2009 г.

ВВЕДЕНИЕ

На основании функциональных, ультраструктурных и морфологических особенностей клетки моноцитарно-макрофагальной системы подразделяются на две основные категории: мононуклеарные фагоциты/макрофаги и дендритные клетки. Первые содержат в цитоплазме большое количество лизосомных ферментов и обладают фагоцитарной активностью. Они имеют костномозговое происхождение и, попав в кровоток, далее мигрируют в ткани, где подвергаются дифференцировке в макрофаги/гистиоциты. Фагоциты представлены циркулирующим пулом (моноциты) или имеют только тканевое представительство, например, клетки Купфера в печени.[1-6] При ультраструктурном анализе в их цитоплазме обнаруживаются многочисленные вакуоли, лизосомы, митохондрии и фагированные частицы. Иммуногистохимическое исследование позволяет выявить лизосомные ферменты, такие как лизоцим и α_1-антитрипсин, а также присущие этой клеточной линии антигены CD68, CD11c, CD14 и CD163.[7-10]

К дендритным клеткам (ДК) относятся: фолликулярные ДК первичных и вторичных В-клеточных фолликулов лимфатических узлов, клетки Лангерганса (КЛ) кожи и слизистых оболочек, интерстициальные ДК, интердигитирующие ДК Т-зоны лимфатических узлов. За исключением фолликулярных ДК, предположительно имеющих стромальное происхождение, остальные виды ДК имеют единого с моноцитами костномозгового предшественника и сходные начальные этапы дифференцировки.[2,3,11] Все эти клетки содержат мало лизосомных ферментов, практически не способны к фагоцитарной активности, а их основной функцией является презентация антигена лимфоцитам.[1-5] Различные типы ДК имеют специфические морфологические и иммунологические черты. Так, фолликулярные ДК характеризуются наличием десмосом при ультраструктурном исследовании и иммунофенотипом: CD21+, CD35+, CD1a−, S100-протеин+/−. КЛ и интерстициальные ДК содержат видимые

[1] ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД», Москва

[2] Кафедра гематологии и интенсивной терапии РМАПО, Москва

[3] Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва

при электронной микроскопии гранулы Бирбека и имеют иммунофенотип: CD1a+, S100-протеин+, CD21−, CD35−, CD68−. Иммунофенотип интердигитирующих ДК S100-протеин+, CD68+, CD1a−, CD21−, CD35−, а специфичные (интердигитирующие) межклеточные соединения позволяют отличить их при ультраструктурном анализе.[1-5,11,12]

В классификации ВОЗ 2008 г.[13] выделены следующие виды опухолей из гистиоцитов и дендритных клеток:

- гистиоцитарная саркома (ГС);
- опухоли, имеющие происхождение из КЛ;
- саркома из интердигитирующих ДК;
- саркома из фолликулярных ДК;
- другие редкие опухоли из ДК;
- диссеминированная ювенильная ксантогранулема.

ГС является редким агрессивным заболеванием. Впервые термин «гистиоцитарная саркома» был предложен в 1970 г. G. Math и соавт.[14] Однако в этой и многих других работах того периода все наблюдения основывались только на схожести гистологических черт опухолевых клеток с гистиоцитами/макрофагами. Множество ранее описанных случаев опухолей гистиоцитарной природы («гистиоцитарный медуллярный ретикулез», «злокачественный гистиоцитоз», «гистиоцитарная лимфома»)[15-19] при последующем анализе с помощью иммуногистохимических и молекулярных методов исследования отнесены к совершенно иным нозологическим формам, например к таким, как анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) или периферическая Т-клеточная лимфома, ассоциированная с гемофагоцитозом.[20-26] В этой связи трудно объективно интерпретировать публикации, вышедшие более 20–25 лет назад, поэтому доказанных на основе современных представлений,случаев ГС, по всей видимости, значительно меньше, чем этот термин упоминается в литературе. Ниже представлен разбор и обсуждение клинического случая пациента с ГС.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 53 года, с осени 2003 г. обратил внимание на появление пятнисто-папулезных высыпаний на коже голеней и левого предплечья. К врачу не обращался. С августа 2004 г. стал отмечать нарастающую общую слабость, повышение температуры тела до фебрильных цифр, сухость во рту, жажду, полиурию, онемение кистей и стоп. В сентябре 2004 г. с вышеуказанными жалобами в тяжелом состоянии госпитализирован в гематологическое отделение ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД». При физикальном обследовании на коже обеих голеней и левого предплечья видны пятнисто-папулезные высыпания фиолетового цвета от 1 до 5 см в диаметре (рис. 1). Периферические лимфоузлы не увеличены, пальпируется нижний полюс селезенки у края реберной дуги, выявляется симптомокомплекс вялого паралича (нарушение чувствительности с локализацией по типу «перчаток» и «носков», снижение силы сгибателей пальцев до 3 баллов, сгибателей стопы — до 2 баллов, гипорефлексия).

В общем анализе крови панцитопения: гемоглобин — 70 г/л, эритроциты — $2{,}39\times10^{12}$/л, лейкоциты — $1{,}7\times10^{9}$/л, миелоциты — 4 %, палочкоядерные нейтрофилы — 4 %, сегментоядерные нейтрофилы — 13 %, лимфоциты — 48 %, плазматические клетки — 28 %, моноциты — 3 %, тромбоциты — 16×10^{9}/л, СОЭ — 65 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышены: глюкоза — 25 ммоль/л (норма 3,9–6,4 ммоль/л), ЛДГ — 3270 ЕД/л (норма 225–450 ЕД/л). В моче: протеинурия 0,27 г/л, сахар 1,5 %, реакция на ацетон ++.

Учитывая наличие у больного протеинурии и плазматических клеток в периферической крови, с целью исключения парапротеинемического гемобластоза, выполнено иммунохимическое исследование крови и мочи. Выявлена поликлональная гипергаммаглобулинемия (повышен уровень поликлонального IgA до 332 МЕ/мл), протеинурия перегрузки. Моноклональной секреции не обнаружено.

Дважды выполнена пункция костного мозга. В обоих случаях из-за наличия в аспирате некротического детрита адекватная фиксация и окраска препарата, а также дифференцированный клеточный подсчет были невозможны.

Иммунофенотипирование мононуклеаров костного мозга с использованием фазово-контрастной микроскопии: подавляющее большинство клеток, выделенных из костного мозга, не экспрессируют антигены В- и Т-лимфоидных клеток, клеток миелоидного ряда (CD13, CD14, CD15, CD33), общий лейкоцитарный антиген CD45 и антигены эпителиальных клеток (цитокератины). Окрашивание таких клеток антителами к иммуноглобулинам выглядит как диффузное и, по-видимому, является неспецифическим. При фазово-контрастной микроскопии клетки выглядят как полиморфные нелимфоидные. Наряду с этим встречаются единичные В- и Т-лимфоциты, плазматические клетки, экспрессирующие поликлональные κ- и λ-цепи, отдельные миелоидные клетки.

При инструментальном исследовании выявлена умеренная спленомегалия (137 × 41,2 мм), уплотнение структуры и повышение эхогенности паренхимы поджелудочной железы, размеры поджелудочной железы на верхней границе нормы (головка 31 мм, тело 13 мм, хвост 25 мм). Забрюшинные и внутригрудные лимфоузлы не увеличены. На рентгенограммах костей скелета остеодеструктивных изменений не обнаружено.

Пациенту выполнена двусторонняя трепанобиопсия и биопсия одного из очагов кожного поражения на голени.

В первом трепанобиоптате весь объем межбалочных пространств заполнен некротическим детритом. Обнаруживаются начальные проявления организации некротических масс. Встретилось единственное скопление клеток миелоидной ткани, содержащее мегалобластоидные клетки, малочисленные гранулоциты, мегакариоциты и плазматические клетки.

Во втором трепанобиоптате межбалочные пространства костного мозга содержат некротический детрит. В некоторых ячейках обнаруживается костный мозг, в котором миелоидная ткань почти полностью вытеснена разрастаниями крупных атипичных клеток с объемной оптически пустой цитоплазмой и овальным ядром. Ядро содержит однородный мелкодисперсный хроматин и одно мелкое ядрышко неправильной формы. При иммуногистохимическом исследовании атипичные клетки в костном мозге интенсивно экспрессируют в цитоплазме CD68 (KP-1) и лизоцим (рис. 2).

В дерме от сосочкового слоя до подкожной жировой ткани крупноочаговая, преимущественно периваскулярная и периаппендикулярная опухолевая инфильтрация. Клетки опухоли имеют ядра неправильной овальной, бобовидной или складчатой формы; ядрышко мелкое и, как правило, единственное. При иммуногистохимическом исследовании в цитоплазме всех опухолевых клеток интенсивно экспрессируется CD68 (KP-1), лизоцим, в цитоплазме части клеток — макрофагальный маркер (3A5), на мембране — CD45RO (UCHL1) и HLA-DR (LN3) (рис. 3).

На рис. 3, *Е* показана экспрессия протеина S100 КЛ эпидермиса и отсутствие этого маркера на клетках опухоли в дерме. Заключение: гистологическое строение опухоли и иммунофенотип опухолевых клеток соответствуют по-

Рис. 1. Поражение кожи левой голени

ражению костного мозга и кожи гистиоцитарной саркомой с массивными очагами некроза костного мозга. Полностью результаты иммуногистохимического исследования костного мозга и кожи представлены в табл. 1.

Учитывая тяжелое состояние больного (симптомокомплекс декомпенсации впервые выявленного сахарного диабета), проводилась инфузионная и инсулинотерапия, что позволило нормализовать уровень глюкозы и компенсировать водно-электролитные нарушения. После верификации диагноза проведен курс химиотерапии 2-CDA 10 мг/сут в течение 7 дней. После первого курса химиотерапии:

Таблица 1. Экспрессия антигенов опухолевыми клетками при иммуногистохимическом исследовании костного мозга и кожи

Антитело	Костный мозг	Кожа
CD68 (KP-1)	+	+
лизоцим	+	+
Макрофагальный маркер 3A5	+	+
CD1a	–	–
Протеин S100	–	–
CD45RO	+	+
CD3	–	–
CD4	НД	–
CD30	–	–
CD20	НД	–
CD79a	–	–
CD34	НД	–
Миелопероксидаза (MPO)	НД	–
Миелоидный маркер (BM-1)	НД	–
Цитокератины (MNF116)	–	–
Низкомолекулярные цитокератины (35βH11)	–	–
Меланосомный антиген (HMB45)	–	–

НД — нет данных.

гемоглобин — 102 г/л, эритроциты — $3{,}16 \times 10^{12}$/л, лейкоциты — $8{,}9 \times 10^{9}$/л, миелоциты — 2 %, палочкоядерные нейтрофилы — 1 %, сегментоядерные нейтрофилы — 74 %, лимфоциты — 11 %, моноциты — 10 %, базофилы — 2 %, тромбоциты — 360×10^{9}/л, СОЭ — 28 мм/ч; активность ЛДГ снизилась до 539 ЕД/л; нормализовалась температура тела; частично регрессировали симптомы вялого паралича, которые были расценены как проявления диабетической

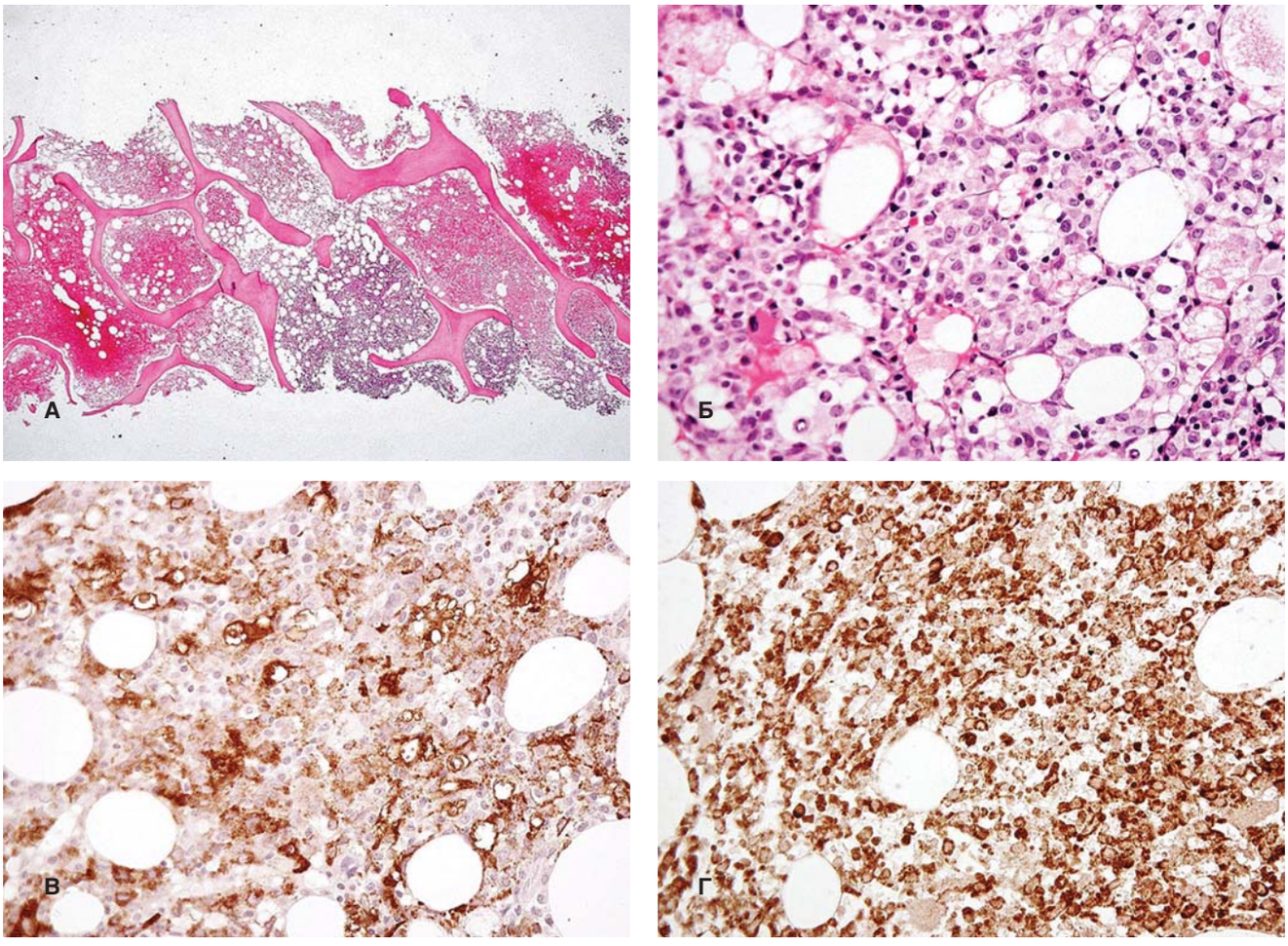

Рис. 2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования костного мозга:
А — крупные очаги некрозов костного мозга. Сохранены небольшие островки клеток с атипичной морфологией; *Б* — опухолевый инфильтрат (крупные атипичные клетки с объемной оптически пустой цитоплазмой и овальным ядром; ядро содержит мелкодисперсный хроматин и одно мелкое ядрышко неправильной формы); окраска гематоксилином и эозином, × 400; *В* — опухолевый инфильтрат CD68+, × 400; *Г* — лизоцим в цитоплазме опухолевых клеток, × 400

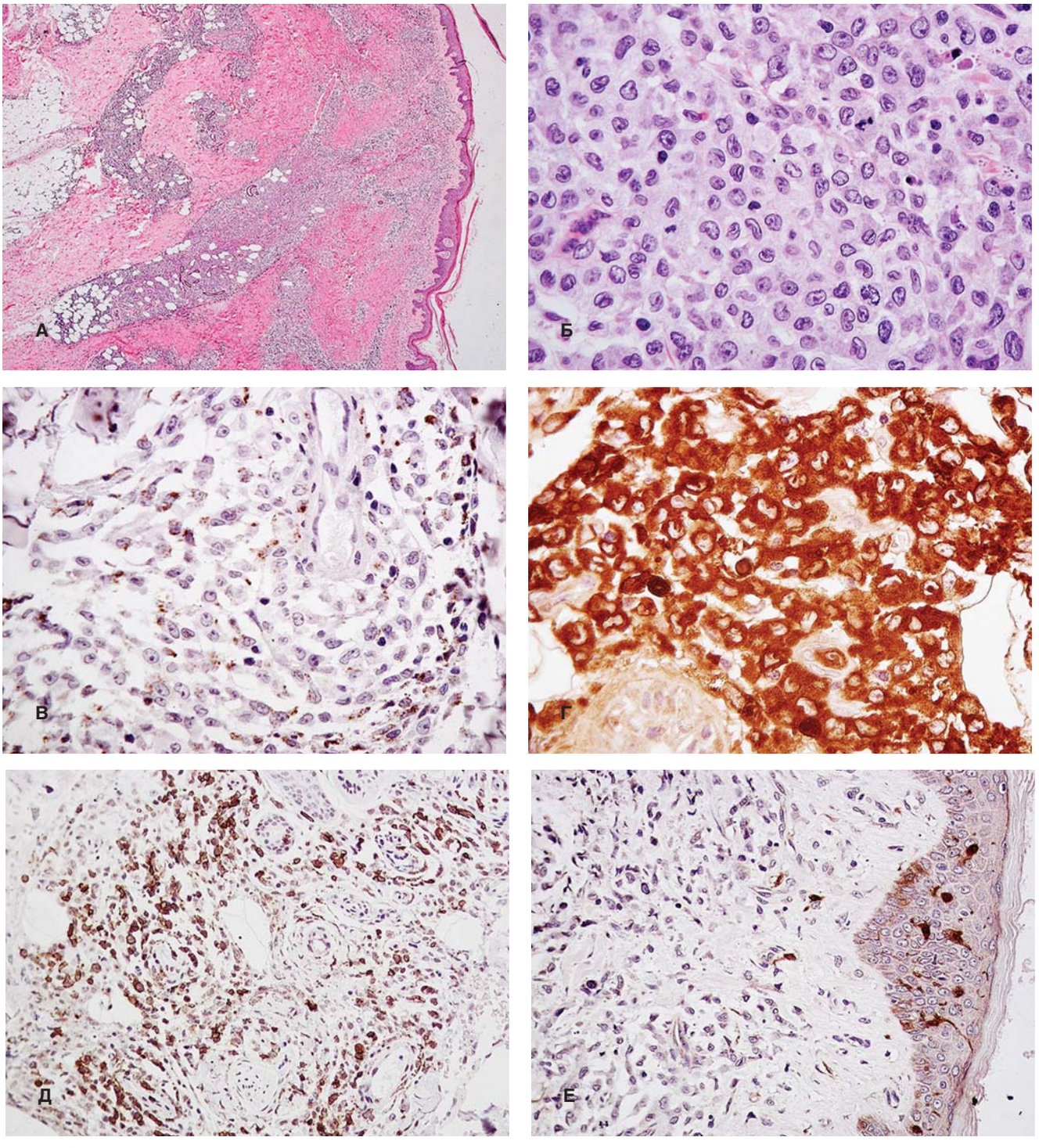

Рис. 3. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования кожи:
А — в дерме, от сосочкового слоя до подкожной жировой ткани, крупноочаговая, периваскулярная и периаппендикулярная опухолевая инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином, × 30; Б — клетки опухоли имеют ядра неправильной овальной, бобовидной или складчатой формы; ядрышко мелкое и, как правило, единственное; окраска гематоксилином и эозином, × 400; *В* — некластерированный, чувствительный и специфичный маркер макрофагов 3A5 (NC). Мелкоточечная экспрессия в цитоплазме, × 400; *Г* — лизоцим в цитоплазме опухолевых клеток, × 600; *Д* — неспецифичный Т-клеточный маркер CD45RO, × 200; *Е* — протеин S100 маркирует клетки Лангерганса эпидермиса. Не экспрессируется опухолевыми клетками в дерме, × 320

нейропатии на фоне декомпенсации сахарного диабета. После 2-го курса терапии анализ крови, активность ЛДГ полностью нормализовались, регрессировали кожные поражения.

С октября по март 2005 г. проведено 4 курса химиотерапии 2-CDA. В начале апреля 2005 г., т. е. через 7 мес. после установления диагноза, наступило ухудшение состояния в виде развития нижней параплегии.

Больной госпитализирован в стационар. При осмотре на коже очагов опухолевого поражения нет. Периферические лимфоузлы, печень, селезенка не увеличены. Неврологический статус: верхний парапарез, нижняя параплегия, парез глазодвигательного нерва справа (рис. 4).

Общий анализ крови: гемоглобин — 132 г/л, эритроциты — $3{,}7 \times 10^{12}$/л, лейкоциты — $8{,}6 \times 10^{9}$/л, палочкоядерные нейтрофилы — 6 %, сегментоядерные нейтрофилы — 84 %, лимфоциты — 4 %, моноциты — 6 %, тромбоциты — 207×10^{9}/л, СОЭ — 25 мм/ч.

В миелограмме признаков опухолевого поражения не обнаружено.

Анализ ликвора: белок 2,3 г/л, цитоз 13568/мкл, нейтрофилы 2 %, атипичные клетки 98 %.

Рис. 4. Парез глазодвигательного нерва справа

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) картина множественных внутримозговых опухолей с признаками окклюзивной гидроцефалии, очаговое поражение тел позвонков C_{III}, L_I, L_{IV}, L_V, деструкции в боковых массах крестца, подвздошных костях.

Таким образом, констатировано специфическое поражение ЦНС и костей скелета. Больному начата лучевая терапия с одновременным введением цитостатических препаратов в спинномозговой канал. Однако на фоне прогрессирующей неврологической симптоматики пациент скончался.

ОБСУЖДЕНИЕ

В классификации ВОЗ ГС характеризуется как злокачественная пролиферация клеток, имеющих морфологические и иммунологические особенности, присущие зрелым тканевым гистиоцитам.[13] Заболевание может встречаться в любом возрасте, однако в большинстве случаев — у взрослых (средний возраст 52 года). Несколько чаще заболевают мужчины.[13] Клиническое течение ГС обычно агрессивное с наличием В-симптомов. Для ГС уже в дебюте заболевания помимо увеличения лимфоузлов характерны экстранодальные поражения. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются ЖКТ, кожа, мягкие ткани. Могут поражаться селезенка, печень, костный мозг, ЦНС, кости.[27-29] Ранее для локализованных форм заболевания использовался термин «гистиоцитарная лимфома». Случаи с исходно мультиорганным поражением в литературе часто обозначались как «злокачественный гистиоцитоз».[30-32] В настоящее время, вне зависимости от степени распространенности опухолевого процесса, общепринятым является термин «гистиоцитарная саркома».[13] Помимо терминологических несоответствий, как было упомянуто выше, многие случаи, относящиеся ранее к гистиоцитарным опухолям, подвергнуты ревизии. R. M. Egeler и соавт. проанализировали результаты 11 исследований, включая собственное, в которых проведен ретроспективный анализ опухолей, диагностированных как злокачественные гистиоцитоз/гистиоцитарная лимфома. Всего в исследование включено 164 случая. После пересмотра 114 из них реклассифицированы как Ki-1 АККЛ, 24 — как Т- или В-клеточные лимфомы, 7 отнесены к другим гематологическим заболеваниям. Только в 19 случаях подтвержден диагноз злокачественных гистиоцитоза/гистиоцитарной лимфомы.[31]

К редким локализациям ГС относится первичное поражение ЦНС. Оно может проявляться либо наличием одного или нескольких солидных образований в веществе головного мозга, либо поражением мозговых оболочек. Случаи с поражением ЦНС характеризуются агрессивным клиническим течением с медианой выживаемости 4,5 мес.[33-36] Лишь у одного пациента рецидив заболевания развился спустя 3,5 года после хирургической резекции и лучевой терапии.[36] В приведенном выше клиническом примере поражение ЦНС констатировано у больного спустя 7 мес. после установления диагноза. Следует отметить, что другие проявления заболевания (поражение костного мозга, кожи, селезенки, В-симптомы) полностью регрессировали. Неврологическая симптоматика в виде симптомов вялого паралича в дебюте заболевания, которая после начала терапии частично разрешилась, трактовалась как проявление диабетической нейропатии. Однако, учитывая последующее развитие клинической ситуации, нельзя исключить исходное поражение ЦНС. В данном случае была явная недооценка неврологической картины, которая требовала исследования ликвора и головного мозга при первичном обследовании. По всей видимости, хотя точных рекомендаций по этому поводу не существует, при ГС следует проводить исследование ликвора и профилактику поражения ЦНС с самого начала, особенно при мультисистемном поражении. Здесь уместно провести аналогию с гистогенетически родственным заболеванием — острым монобластным лейкозом (ОМонЛ), при котором исследование ликвора и профилактика поражения ЦНС включены в протокол обследования и лечения.

Поражение кожи при ГС является одним из наиболее характерных симптомов заболевания. Оно может проявляться наличием одного или множественных папулонодулярных образований на любом участке тела, но преимущественно локализующихся на конечностях и ягодицах. Их цвет варьирует от аналогичного с окружающей кожей до интенсивно фиолетового. Гистологически опухоль характеризуется глубокой инфильтрацией дермы. Инфильтрат располагается преимущественно вокруг железистых структур и сосудов.[37] Как видно из нашего примера, характер кожного поражения соответствует морфологическим и гистологическим признакам, описываемым в литературе (рис. 5; см. рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании диагноз ГС предполагает экспрессию одного или более гистиоцитарных антигенов, к которым относятся CD68, CD163 и лизоцим. При этом должны отсутствовать антигены, маркирующие КЛ (CD1a, лангерин), фолликулярные ДК (CD21, CD35) и клетки миелоидной линии (CD33, CD13, MPO).[27-29] Как CD68, так и лизоцим имеют гранулярное цитоплазматическое окрашивание. В дополнение к специфичным гистиоцитарным маркерам при ГС обычно экспрессируются CD45, CD45RO и HLA-DR. Экспрессия протеина S100, характерная для КЛ, обычно слабая и фокальная.[27] При ГС не обнаруживаются меланосомный антиген HMB45 и цитокератины, что позволяет отличать это заболевание от меланомы и эпителиальных опухолей.[27]

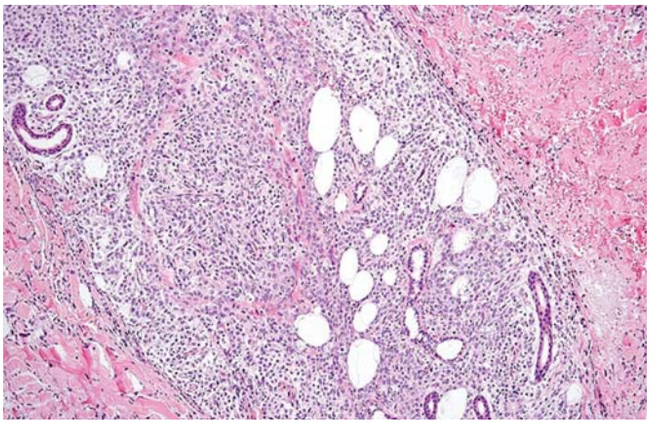

Рис. 5. Периаднексальная опухолевая инфильтрация в глубоких слоях дермы, × 100

С нашей точки зрения, наиболее трудным в представленном случае является дифференциальный диагноз между ГС и ОМонЛ. Как видно из анамнеза, кожное поражение у больного возникло за год до развернутой картины заболевания с поражением костного мозга. Известны примеры ОМонЛ, дебютирующие с поражения кожи, а только через какое-то время проявляющиеся лейкемизацией.[27,38] В пользу ГС свидетельствует отсутствие экспрессии опухолевыми клетками маркеров миелоидной линии CD33, CD34, CD13, MPO, которые в том или ином сочетании обнаруживаются при ОМонЛ.

Ввиду редкости нозологии стандартов лечения ГС в настоящее время не существует. Описания касаются отдельных случаев, где в основном применялись CHOP и CHOP-подобные режимы. В наиболее представительной работе A. Tseng и соавт. приведены результаты терапии 24 больных CHOP и CHOP-подобными режимами. В 68 % случаев достигнута полная ремиссия, медиана продолжительности которой составила 30 мес. и более.[39] Однако работа опубликована в 1984 г., а набор больных проводился с 1973 по 1983 г. С точки зрения современных стандартов диагностики руководствоваться представленными данными не совсем корректно. Выбор терапии в нашем случае был обусловлен рекомендациями International Histiocyte Society по терапии 2-CDA гистиоцитоза из КЛ.[40] Другим аргументом являются данные о том, что 2-CDA оказывает цитотоксическое действие на моноциты *in vitro* и вызывает выраженную моноцитопению *in vivo*.[41]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы отметить, что данные по диагностике и лечению ГС до настоящего времени остаются во многом противоречивыми, поэтому каждый рассмотренный случай даже при неудовлетворительных результатах терапии позволит лучше понять природу ГС и сформировать более совершенные подходы к диагностике и лечению этого тяжелого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Foucar K., Foucar E.* The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-PIRE) system: evolving concepts. Semin. Diagn. Pathol. 1990; 7: 4–18.

2. *Radzun H. J., Kreipe H., Wacker H. H., Parwaresch M. R.* Monocyte/macrophage system: general concepts. Pathol. Res. Pract. 1993; 189: 789.

3. *Takahashi K., Asagoe K., Shun J. Z.* et al. Heterogeneity of dendritic cells in human superficial lymph node: in vitro maturation of immature lymphoid dendritic cells into mature or activated interdigitating reticulum cells. Am. J. Pathol. 1998; 153: 745–55.

4. *Weiss L. M.* Histiocytic and dendritic cell proliferations. In: Neoplastic hematopathology. D. M. Knowles (ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1992; 1459–84.

5. *Wright-Browne V., McClain K., Talpaz M., Ordonez N., Estrov Z.* Physiology and pathophysiology of dendritic cells. Hum. Pathol. 1997; 28: 563–79.

6. *Van Furth R.* Origin and turnover of monocytes and macrophages. Lancet 1989; 79: 125–50.

7. *Back E., Schwarting R., Gerdes J., Ernst M., Stein H.* Ber-MAC3: a new monoclonal antibody that defines human monocyte/macrophage differentiation antigen. J. Clin. Pathol. 1991; 44: 936–45.

8. *Franklin W. A., Mason D. Y., Pulford K.* et al. Immunohistological analysis of human mononuclear phagocytes and dendritic cells by using monoclonal antibodies. Lab. Invest. 1986; 54: 322–35.

9. *Koo C. H., Mason D. Y., Miller R.* et al. Additional evidence that 'plasmacytoid T-cell lymphoma' associated with chronic myeloproliferative disorders is of macrophage/monocyte origin. Am. J. Clin. Pathol. 1990; 93: 822–7.

10. *Law S. K., Micklem K. J., Shaw J. M.* et al. A new macrophage differentiation antigen which is a member of the scavenger receptor superfamily. Eur. J. Immunol. 1993; 23: 2320–5.

11. *Lieberman P. H., Jones C. R., Steinman R. M.* et al. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis: a clinicopathologic study encompassing 50 years. Am. J. Surg. Pathol. 1996; 20: 519–52.

12. *Warnke R. A., Weiss L. M., Chan J. K. C., Cleary M. L., Dorfman R. F.* Tumors of the lymph nodes and spleen. Atlas of tumor pathology, 3rd Series, Fascicle 14. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1995.

13. *Grogan T. M., Pileri S. A., Chan J. K. C., Weiss L. M., Fletcher C. D. M.* Histiocytic sarcoma. In: WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. S. H. Sverdlow et al. (eds.) Lyon: IARC, 2008; 356–7.

14. *Math G., Gerard-Marchant R., Texier J. L.* et al. The two varieties of lymphoid tissue 'reticulosarcomas', histiocytic and histioblastic types. Br. J. Cancer 1970; 24: 687–95.

15. *Isaacson P.* Histiocytic malignancy (commentary). Histopathology 1985; 9: 1007–11.

16. *Kahn L. B., Mir R., Selzer G.* True histiocytic lymphomas and histiocyte-rich lymphomas of the gastrointestinal tract. Am. J. Surg. Pathol. 1985; 9(Suppl.): 109–15.

17. *Pileri S., Mazza P., Rivano M. T.* et al. Malignant histiocytosis (true histiocytic lymphoma) clinicopathological study of 25 cases. Histopathology 1985; 9: 905–20.

18. *Rappaport H.* Tumours of the hematopoietic system. Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966.

19. *Scott R. B., Robb-Smith A. H. T.* Histiocytic medullary reticulosis. Lancet 1939; 2: 194–8.

20. *Stein H., Mason D. Y., Gerdes J.* et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed–Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood 1985; 66: 848–58.

21. *Falini B., Pileri S., De Solas I.* et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. Blood 1990; 75: 434–44.

22. *Isaacson P. G., Spencer J., Connolly C. E.* et al. Malignant histiocytosis of the intestine: a T-cell lymphoma. Lancet 1985; ii: 688–91.

23. *Pileri S., Falini B.* Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis of children: do they share something? Blood 1980; 76: 2163–4.

24. *Pileri S., Sabattini E., Falini B.* Lymphohistiocytic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome: two recently recognized entities which mimic malignant histiocytosis. Leuk. Lymph. 1992; 6: 317–24.

25. *Pileri S., Sabattini E., Poggi S.* et al. Lymphohistiocytic T-cell lymphoma. Histopathology 1994; 25: 191–3.

26. *Pileri S., Pulford K., Mori S.* et al. Frequent expression of the NPM-ALK chimeric fusion protein in anaplastic large cell lymphoma, lympho-histiocytic type. Am. J. Pathol. 1997; 150: 1207–11.

27. *Pileri S. A., Grogan T. M., Harris N. L.* et al. Tumors of histiocytes and accessory dendritic cells. An immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. Histopathology 2002; 41: 1–29.

28. *Vos J. A., Abbondanzo S. L., Barekman C. L.* et al. Histiocytic sarcoma: a study of five cases including the histiocyte marker CD163. Mod. Pathol. 2005; 18: 693–704.

29. *Hornick J. L., Jaffe E. S., Fletcher C. D.* Extranodal histiocytic sarcoma: clinicopathologic analysis of 14 cases of rare epithelioid malignancy. Am. J. Surg. Pathol. 2004; 28: 1133–44.

30. *Wilson M. S., Weiss L. M., Gatter K. S.* et al. Malignant histiocytosis. A reassessment of cases previously reported in 1975 based on paraffin section immunophenotyping studies. Cancer 1990; 66: 530–6.

31. *Egeler R. M., Schmitz L., Sonnenveld P.* et al. Malignant histiocytosis: a reassessment of cases formerly classified as histiocytic neoplasms and review of the literature. Med. Pediatr. Oncol. 1995; 25: 1–7.

32. *Catoretti G., Villa A., Vezzoni P.* et al. Malignant histiocytosis. A phenotypic and genotyping investigation. Am. J. Pathol. 1990; 136: 1009–19.

33. *Torres C. F., Korones D. N., Powers J. M., Vadasz A. G.* Primary leptomeningeal histiocytic lymphoma in a young child. Med. Pediatr. Oncol. 1996 Dec; 27(6): 547–50.

34. *Cheuk W., Walford N., Lou J.* et al. Primary histiocytic lymphoma of the central nervous system: a neoplasm frequently overshadowed by a prominent inflammatory component. Am. J. Surg. Pathol. 2001 Nov; 25(11): 1372–9.

35. *Sun W., Nordberg M. L., Fowler M. R.* Histiocytic sarcoma involving the central nervous system: clinical, immunohistochemical, and molecular genetic studies of a case with review of the literature. Am. J. Surg. Pathol. 2003 Feb; 27(2): 258–65.

36. *Cao M., Eshoa C., Schultz C.* et al. Primary central nervous system histiocytic sarcoma with relapse to mediastinum: a case report and review of the literature. Arch. Pathol. Lab. Med. 2007 Feb; 131(2): 301–5.

37. *Newman B., Hu W., Nigro K., Gilliam A. C.* Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. J. Am. Acad. Dermatol. 2007 Feb; 56(2): 302–16. Epub 2006 Oct 9.

38. *Watanabe S., Fujimura M., Kashima M.* et al. Cutaneous involvement as a presenting feature of monocytic leukemia: morphological and immunohistochemical studies. J. Dermatol. 1990 Oct; 17(10): 609–17.

39. *Tseng A. Jr., Coleman C. N., Cox R. S.* et al. The treatment of malignant histiocytosis. Blood 1984 Jul; 64(1): 48–53.

40. *Weitzman S., Wayne A. S., Arceci R.* et al. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: a survey of members of the histiocyte society and review of the literature. Med. Pediatr. Oncol. 1999 Nov; 33(5): 476–81.

41. *Carrera C. J., Terai C., Lotz M.* et al. Potent toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward human monocytes in vitro and in vivo. A novel approach to immunosuppressive therapy. J. Clin. Invest. 1990 Nov; 86(5): 1480–8.

ТОМ 2 • НОМЕР 1 • ЯНВАРЬ – МАРТ 2009

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

СЕМИНАР ПО ОНКОЛОГИИ

Механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток

Д. Ю. Блохин

Mechanisms of formation of drug resistance of tumours

D. Yu. Blokhin

SUMMARY

The molecular mechanisms of becoming and maintenance of a multi-drug resistance phenotype of tumoral cells are briefly analysed. Drug resistance of cells can be developed with high function of the molecular pumps which throw out medicinal substances from a cell, with high activity of detoxication system, and also with repression of the programmed cell death providing a cellular homeostasis and genetic stability of an organism. Repression of the programmed cell death can occur as a result of a natural progression of a tumor and leads to formation of a phenotype of its multidrug resistance.

Keywords:

multidrug resistance, programmed cell death, apoptosis.

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: blokhin@yandex.ru

Принято в печать: 10 апреля 2009 г.

Р Е Ф Е Р А Т

В работе кратко проанализированы молекулярные механизмы становления и обеспечения фенотипа множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Лекарственная устойчивость клеток может быть связана с активной функцией молекулярных насосов, выбрасывающих лекарственные вещества из клетки, с высокой активностью системы детоксикации противоопухолевых лекарств, а также с репрессией программы клеточной гибели, обеспечивающей клеточный гомеостаз и генетическую стабильность организма. Репрессия программы клеточной гибели может происходить в результате естественной прогрессии опухоли и приводить к формированию фенотипа ее множественной лекарственной устойчивости.

Ключевые слова

множественная лекарственная устойчивость, программированная гибель клеток, апоптоз.

ВВЕДЕНИЕ

Химиотерапия является основным, а при некоторых формах и стадиях распространения — единственным методом лечения онкологических заболеваний. Несмотря на расширяющийся арсенал противоопухолевых лекарственных средств, современное состояние консервативных методов лечения злокачественных опухолей далеко от совершенства. Наиболее серьезным препятствием к повышению эффективности специфической терапии опухолей по-прежнему остается фенотип их множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), который не только формируется в процессе предшествующего лечения онкологических больных, но и возникает в ряде случаев спонтанно, в результате индивидуальных особенностей опухолевой прогрессии у пациентов, ранее не получавших противоопухолевой терапии.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАРМАКОКИНЕТИКЕ И ФАРМАКОДИНАМИКЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВ

Подавляющее большинство современных противоопухолевых природных и синтетических химических соединений действует на клетки-мишени непосредственно, проникая в них и поражая многообразные внутриклеточные молекулярные мишени. Однако путь лекарственного вещества от аптечной упаковки до опухолевой ткани вовсе не «усыпан розами»: на этом пути армия лекарственных молекул несет значительные потери. Попав в кровь, лекарственные соединения могут связываться с компонентами плазмы, подвергаться окислительному катаболизму в печени, выводиться из организма почками, хотя бы раз преодолев гистогематический барьер, накапливаться в тканях (в т. ч. в нор-

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

мальных). В итоге до опухолевой ткани добирается лишь часть введенного в организм лекарства. Величина этой части зависит от разнообразных факторов, определяющих в совокупности особенности фармакокинетики конкретного лекарственного препарата и его биодоступности. Особенности распределения лекарств в органах и тканях организма могут существенно влиять на лекарственную чувствительность опухолей за счет ограничения накопления лекарств в опухолевой ткани, быстрой их детоксикации/дезактивации, выведения из организма и др. Однако в настоящей работе внимание сосредоточено на фармакодинамических аспектах клеточной биологии, имеющих значение для становления и поддержания фенотипа МЛУ опухолевых клеток.

Итак, часть введенного в организм онкологического больного лекарственного вещества попала в ткань опухоли и проникла в опухолевые клетки. С этого момента все дальнейшие события подчиняются законам клеточной биологии: опухоль, состоящая из клеток, чувствительных к химиотерапевтическим средствам, может оказаться рефрактерной к лечению по упомянутым выше причинам; состоящая из резистентных клеток опухоль не может быть чувствительна к терапевтическому лечению ни при каких условиях. Этим обусловлена несостоятельность попыток индивидуализации химиотерапии по результатам тестирования лекарственной чувствительности *in vitro*. В то же время обратная задача — определение лекарственной резистентности к отдельным лекарствам в краткосрочных культурах опухолевых клеток пациентов — успешно используется в США и странах Западной Европы для исключения из схем лечения заведомо неэффективных комбинантов.[1]

Становлению фенотипа лекарственной устойчивости в значительной степени способствует применение циторедуктивной химиотерапии. В начале 80-х годов прошлого столетия Банк опухолевых штаммов и клеточных культур Российского (в то время — Всесоюзного) онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН изобиловал модельными штаммами перевиваемых опухолей животных с индуцированной устойчивостью к одному или нескольким лекарственным противоопухолевым препаратам. Способ получения этих штаммов стандартен: индукции резистентности добивались постоянным применением субтерапевтических доз цитостатика на протяжении нескольких десятков пассажей опухолевых клеток *in vivo* или *in vitro*. Результатом явилась коллекция вариантов стандартных перевиваемых опухолевых штаммов с индуцированной резистентностью к вызвавшему ее агенту. Достаточно часто такая резистентность сопровождается развитием устойчивости и к другим близким по структуре препаратам того же класса, не применявшимся для ее индукции — перекрестная(кросс-) резистентность.

Значительно серьезнее с точки зрения клинической химиотерапии опухолевых заболеваний выглядит фенотип МЛУ опухолевых клеток — развитие резистентности сразу к большому числу противоопухолевых лекарств с совершенно не похожими друг на друга структурами и механизмами действия: антрациклиновым антибиотикам, алкалоидам барвинка, метотрексату, эпиподофиллотоксинам и др. В настоящее время известно и достаточно подробно изучено, по крайней мере, несколько молекулярно-биологических механизмов обеспечения фенотипа МЛУ: активация энергозависимого обратного транспорта (выброса) лекарственных веществ из клетки, стимуляция системы внутриклеточной детоксикации и усиление процессов репарации внутриклеточных повреждений.[2,3]

ОГРАНИЧЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ В КЛЕТКЕ

Первый механизм обеспечивается гиперфункцией АТФ-зависимых транспортеров (ABC-транспортеры, от англ. **A**TP-**b**inding **c**assette), наиболее исследованными из которых являются мембраносвязанные переносчики Р-гликопротеид (Pgp, P-170) — продукт гена *MDR1* (**M**ulti**d**rug **R**esistance **1**), MRP1-7 (**MDR** associated **p**rotein) и BCRP (**B**reast **c**ancer **r**esistance associated **p**rotein), осуществляющие выброс проникших в цитоплазму ксенобиотиков в межклеточное пространство, а также цитозольные белки LRP/MVP (**L**ung **r**esistance related **p**rotein/**M**ajor **v**aults **p**rotein), секвестрирующие внутриклеточное распределение цитотоксинов и иммобилизующие их из цитоплазмы в рибонуклеопротеидные везикулы (от англ. ***vault*** — склеп), основным компонентом которых они и являются. Иммобилизованные в такие везикулы лекарства в последующем выталкиваются из клетки.

Описанный уровень защиты клеток от повреждающего действия биологически агрессивных химических соединений достаточно эффективно предотвращает катастрофические для клетки-мишени последствия применения противоопухолевых химиотерапевтических средств, хотя эволюционно возник задолго до появления химиотерапии. Природной функцией этих систем является предотвращение опасного влияния агрессивной внешней среды обитания. В этой связи наибольшего развития подобные системы жизнеобеспечения достигли в тканях, потенциально наиболее подверженных атаке со стороны внешних факторов, — в эпителии легких, ЖКТ, почек и печени.[4]

Видимо, именно естественным предназначением систем обратного транспорта объясняется стрессорно-индуцируемый, адаптационный механизм становления МЛУ такого типа. Гиперфункция обратных транспортеров представляет собой стабильно наследуемую эпигенетическую активацию соответствующих ферментных систем в ответ на не специфическую, но потенциально опасную для жизни клетки экспансию факторов внешней среды: гипертермия, гиперосмия, присутствие солей тяжелых металлов, УФ-облучение.[2,5] Показана устойчивая активация гена *MDR1* после однократного применения антиметаболита цитарабина — препарата, не являющегося субстратом для белкового продукта данного гена.[5] Эти наблюдения свидетельствуют об индуцибельной природе МЛУ такого типа, а не о селективном давлении на популяцию клеток-мишеней. Потенциальная ограниченность подобной стратегии защиты очевидна: энергозатратный механизм функционирования и определенный лимит исполнительных молекулярных машин — соответствующих белков — определяют общий ресурс адаптационных возможностей клетки-мишени.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ИНАКТИВАЦИЯ ЛЕКАРСТВ

Система внутриклеточной детоксикации и катаболизма лекарств использует реакцию связывания последних с глутатионом (GSH) и обеспечивается активностью ферментов семейства **г**лутатион-**S**-**т**рансфераз (GSTs) и глутатион-редуктазы. Конъюгаты противоопухолевых препаратов (в основном, алкилирующих агентов и комплексных соединений платины, активно атакующих SH-группу глутатиона) выбрасываются из клетки обратными транспортерами GS-X, к числу которых принадлежит и упомянутый выше MRP. Семейство GSTs составляет несколько различных изоферментов, роль каждого из которых в детоксикации различных ксенобиотиков неодинакова, но, например, повышение активности GSTπ часто обнаруживается в клетках с гиперэкспрессией Pgp,[2] что говорит о возможности сосуществования в клетках несколь-

ких уровней защиты одновременно. Существенную роль в обеспечении дезактивации ксенобиотиков играют белки семейства цитохромов Р450, осуществляющих внутриклеточный окислительный катаболизм лекарственных средств. Важно, что системы дезактивации функционируют не только в опухолевых клетках-мишенях, но и в клетках нормальных тканей, а существующий полиморфизм соответствующих генов в значительной мере определяет индивидуальную переносимость больным лекарственного лечения.

УСТРАНЕНИЕ ВОЗНИКШИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Описанные выше механизмы защиты направлены на предотвращение самого факта взаимодействия лекарственного средства со своими внутриклеточными мишенями. Однако, если такое взаимодействие все-таки произошло и клетка получила опасные для дальнейшего существования повреждения биомакромолекул (нуклеиновых кислот и белков), стратегия защиты изменяется: полученное повреждение должно быть устранено.

Восстановление поврежденных биомакромолекул осуществляет несколько ферментных систем, участвующих в эксцизионной репарации ДНК, удалении спаренных и поврежденных оснований, лигировании разрывов ДНК, рефолдинге (ренатурации) и убиквитинзависимой деградации в протеасомах денатурированных белковых молекул. Кроме систем репарации ДНК в этом процессе участвуют стресс-индуцируемые белки теплового шока HSPs (от англ. **h**eat **s**hock **p**roteins) и убиквитин-протеин лигазы. Последние направляют на утилизацию те белковые молекулы, повреждения в которых оказались неустранимыми. Таким образом реализуется принцип: если поврежденную структуру не удается восстановить, ее следует полностью ликвидировать. Ниже мы вернемся к этому принципу, но уже на качественно другом уровне организации живых систем. МЛУ, обусловленная повышенным уровнем активности репаративных процессов, относится в основном к препаратам алкилирующего действия и сходным по механизмам первичного повреждения комплексным соединениям платины. Считают, что перечень химиотерапевтических препаратов, устойчивость к которым определяется повышенной функцией репарации биомакромолекул, значительно меньше, чем список агентов, активно выбрасывающихся из клетки посредством ABC- и LRP/MVP-транспортеров.[2]

СМЕНА МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИШЕНИ

В дополнение к описанному обнаружено, что устойчивость к отдельным группам противоопухолевых химиотерапевтических средств может быть обусловлена изменением свойств их молекулярной мишени (в частности, топоизомераз I и II при развитии резистентности к эпиподофиллотоксинам, митоксантрону, камптотецину, антрациклиновым антибиотикам) или использованием клеткой альтернативных метаболических путей биосинтеза жизненно необходимых субстратов, идущих в обход пораженной молекулярной мишени: переключение акцента с тимидилатсинтетазной реакции образования дТМФ из дУМФ, активность которой ингибирует 5-фторурацил (синтез *de novo*), на «спасательный» путь фосфорилирования тимидина (TdR) в дТМФ тимидинкиназой при развитии резистентности к фторпиримидинам.[6] Резистентность подобного типа, скорее всего, является следствием селективной смены клеточной популяции, при которой клетки, экспрессирующие соответствующие «непоражаемые» мишени либо вовсе обходящиеся без таких мишеней, получают преимущество в выживании. При этом часть клеточной популяции погибает, уступая место субпопуляции клеток, неуязвимых для используемого лекарства. Резистентность такого типа чаще всего развивается к так называемым таргетным препаратам, имеющим одну определенную молекулярную мишень.

АКТИВАЦИЯ ПРОГРАММЫ ГИБЕЛИ КЛЕТОК ПРИ НЕИСПРАВИМЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ

Что же в итоге вызывает гибель части популяции? Ответ на этот вопрос получен лишь в последнее десятилетие ушедшего века. Ранее полагали, что противоопухолевые лекарственные средства вызывают в клетках несовместимые с жизнью повреждения. Эту картину действительно можно наблюдать в клеточных культурах при использовании концентраций лекарств, в десятки раз превышающих терапевтические. Масштабные исследования феномена программированной гибели клеток (ПГК), часто обозначаемого термином «апоптоз» (хотя апоптоз является лишь одним из морфологических проявлений реализации программы), пролили свет на представления о механизмах действия противоопухолевых препаратов. Оказалось, что подавляющее большинство этих веществ, начиная от средств «первой волны» (эмбихин, мелфалан, 5-фторурацил, метотрексат, нитрозометилмочевина) до наиболее современных (гемзар, флудара, паклитаксел, гливек, ритуксимаб), а также перспективные лекарственные средства, еще не вошедшие в клиническую практику (ET-18-OCH_3, PS-341, L-744832, TRAIL, TNF-α и др.), активируют внутриклеточную программу собственной гибели,[7] заложенную в каждой клетке и предназначенную для самоликвидации при возникновении потенциально опасных для потомства повреждений, в первую очередь — генетических. Активация ПГК в этих условиях — дальнейшая реализация упоминавшегося выше принципа: если поврежденную структуру не удается восстановить, ее следует полностью ликвидировать.

ПГК выполняет в многоклеточном организме две основные функции: регуляторную и санитарную. Первая является противовесом клеточному делению, уравновешивая процессы размножения и элиминации клеток. Активируясь в тех клетках, необходимость в которых в данный момент отпала, ПГК обеспечивает их удаление: инволюция эмбриональных тканей, апоптоз зрелых лимфоцитов в период реконвалесценции после перенесенного инфекционного заболевания, разрушение старых и нежизнеспособных клеток. Санитарная функция ПГК обеспечивает удаление опасных для организма клеток: получивших соматические мутации, вступивших на ошибочный путь дифференцировки, вышедших за пределы гомологичной ткани, инфицированных некоторыми вирусами. Соответственно своей функции активация ПГК может происходить как от внеклеточных сигналов, так и от многочисленных внутриклеточных триггеров. Внешними сигналами могут являться цитокины семейства «лигандов смерти» (FasL, TRAIL, TNF-α), а также недостаток необходимых ростовых факторов, нарушение межклеточных контактов и др. Внутриклеточными событиями, запускающими ПГК, являются неустранимые повреждения ДНК, невозможность завершения начатого цикла деления, окислительный стресс, разрушение цитоскелета и другие повреждения, сопровождающие в т. ч. применение противоопухолевых лекарственных средств.

Несмотря на разнообразие активирующих ПГК причин, первично воспринятые разными сенсорами сигналы в итоге активируют один и тот же универсальный суицидный механизм — семейство «казнящих» ферментов (каспазы-3, -6 и -7),[8] которые атакуют ключевые субстраты, последовательно разрушая хроматин и цитоскелет (рис. 1).

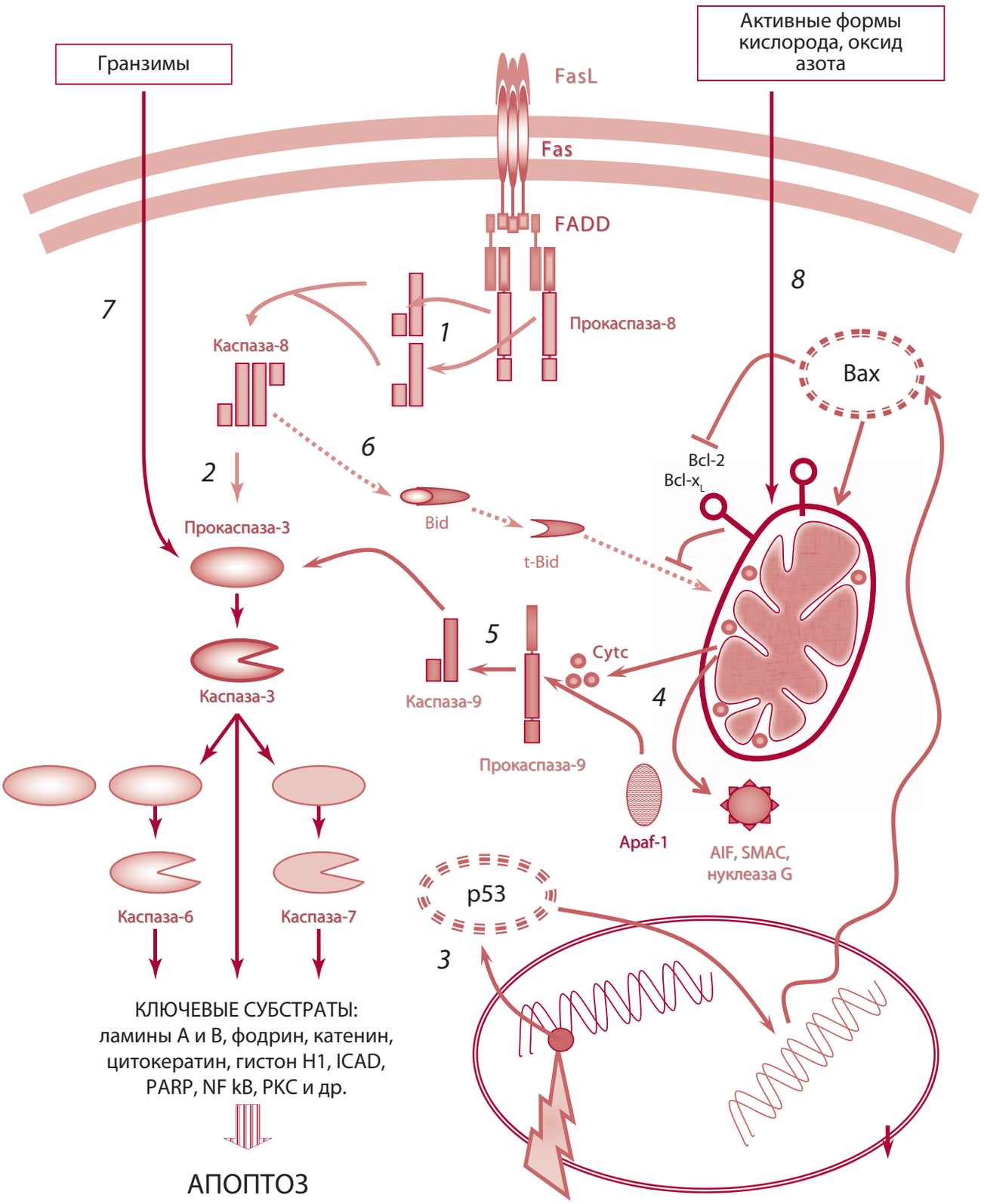

Рис. 1. Активация программы гибели клетки от внешних и внутренних стимулов. Все сигналы включают ферментные каскады, в результате которых активируются «казнящие» каспазы-3, -6 и -7, а из митохондрий в цитозоль выходят эффекторы апоптоза:
1 — после связывания лиганда с поверхностным «рецептором смерти» (на рисунке показаны рецептор Fas и его лиганд FasL) происходит агрегация рецепторов, его внутриклеточный домен через адаптер FADD связывает профермент прокаспазу-8, что приводит к аутопротеолитической активации последнего; два гетеродимера объединяются в активную форму каспазы-8; *2* — каспаза-8 расщепляет прокаспазу-3 с образованием активной каспазы-3; *3* — повреждения молекулы ДНК активируют ДНК-зависимые протеинкиназы, которые фосфорилируют неактивный белок p53, превращая его в фактор транскрипции проапоптозных генов, например Bax, белковый продукт которого связывается с антиапоптогенными белками Bcl-2 и Bcl-X_L, открывая тем самым гигантские поры в наружной мембране митохондрий; *4* — из межмембранного пространства митохондрий через гигантские поры в цитозоль выходят апоптогенные факторы AIF, SMAC/DIABLO, эндонуклеаза G и цитохром *c*, который образует пространственный комплекс с цитозольным белком Apaf-1 и прокаспазой-9 — апоптосому (апоптозный шаперон); *5* — прокаспаза-9 в составе апоптосомы самоактивируется с образованием каспазы-9, которая трансактивирует каспазу-3; *6* — каспаза-8 может расщеплять цитозольный белок Bid, превращая его в активный «обрубок» t-Bid, который, подобно Bax, может встраиваться в наружную мембрану митохондрий, образуя в ней гигантские поры; *7* — гранзимы, попавшие в клетку в качестве «смертельной инъекции» клетки-киллера, прямо активируют каспазу-3; *8* — экзогенные или эндогенные активные формы кислорода окисляют митохондриальный белок-транспортер AAA, превращая его в трансмембранный канал, сквозь который в цитозоль поступают проапоптогенные факторы (цитохром *c*, AIF, SMAC и эндонуклеаза G)

В финале ПГК клетка распадается на окруженные мембраной фрагменты — апоптозные тела, поглощаемые соседними клетками и тканевыми макрофагами в качестве питательного и пластического субстрата.

Все необходимые для осуществления ПГК компоненты, представляющие собой белковые продукты нескольких десятков генов, объединенных понятием «генной сети апоптоза», конститутивно присутствуют в нормальных клетках. Вне апоптогенных стимулов они находятся в латентном состоянии и могут в течение длительного времени не востребоваться клеткой, но на протяжении всей ее жизни суицидный аппарат готов к использованию. Активация ПГК происходит на посттрансляционном уровне даже в условиях подавления транскрипции генов и белкового синтеза. Сигналом к активации ПГК может служить любое потенциально опасное для дальнейшей жизнедеятельности клетки повреждение, однако такой сигнал не подлежит немедленному исполнению: учитывая необратимость «фатального решения», он подвергается всестороннему анализу на соответствие другим сигналам, постоянно получаемым клеткой как из внешней среды, так и от внутриклеточных сенсоров. Активации ПГК противостоит система выживания, вследствие чего процесс «принятия решения» находится в прямой зависимости от баланса сигналов «смерти»/«выживания». Таким образом, задачей циторедуктивной терапии опухолей является смещение существующего в опухолевой клетке равновесия путем активации сигналов смерти (повреждение молекулы ДНК — алкилирующие препараты, комплексные соединения платины, ионизирующее излучение; ингибирование топоизомераз — этопозид, митаксантрон, антрациклиновые антибиотики) либо, напротив, ослабления сигналов выживания (ингибирование протеинкиназ — стауроспорин, ребеккамицин, гливек). Подробный анализ участия ПГК в механизмах циторедуктивной терапии опухолей опубликован ранее.[9]

Последовательность событий, происходящих в пораженной цитотоксическими соединениями делящейся клетке, может быть представлена следующей общей схемой:

индукция первичных повреждений биомакромолекул и органелл → стрессовая реакция (адаптационный синдром) → временная остановка деления → активация систем выживания в агрессивных условиях, репарация повреждений →? (что означает БОЛЬШОЙ ВОПРОС: какой именно из возможных сценариев будет реализован клеткой?).

Значение этого БОЛЬШОГО ВОПРОСА зависит от многих причин, в первую очередь от успеха репаративных процессов и полноценности системы контроля за состоянием собственного генома:

- либо клетка, восстановив повреждения, продолжит репродуктивный цикл;
- либо произойдет необратимая (по крайней мере, длительная) остановка ее деления;
- либо будет активирована ПГК с ее закономерным финалом.

Остановка клеточного деления, репарация повреждений, а в случае ее незавершенности гибель клетки характерны для нормальных тканей, с чем связана побочная токсичность противоопухолевой терапии. Этот механизм обеспечивает постоянство генома организма, предотвращая тиражирование клеток с генетическими дефектами. Та же последовательность событий происходит в опухолевых клетках, сохраняющих чувствительность к химиотерапевтическим средствам и ионизирующему облучению, а любое нарушение или затруднение выполнения ПГК ведет к снижению их лекарственной чувствительности.[10] Это еще один путь к приобретению клеткой фенотипа МЛУ. Его принципиальным отличием от описанных выше является не предотвращение молекулярных поломок или ликвидация их последствий, а игнорирование самого факта существования таких повреждений — в сценарном плане БОЛЬШОГО ВОПРОСА появляется новый вариант: продолжение деления клетки вне зависимости от наличия в геноме ошибок. Со стратегической позиции это путь в никуда: сохраненные повреждения закрепляются в геноме, накапливаясь из поколения в поколение; потомки таких клеток стремительно «теряют свое лицо», происходит клональное расщепление популяции, приближается генетическая катастрофа, когда сумма накопленных ошибок станет несовместимой с дальнейшей жизнедеятельностью. Но ведь тактическая задача — пережить токсическую атаку — успешно решена! Схематично МЛУ разных типов показана на рис. 2 (цит. по[11]).

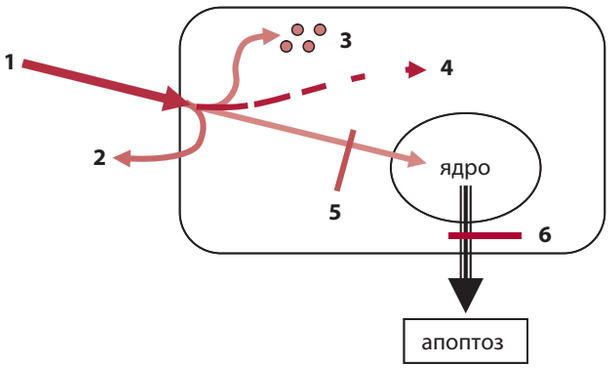

Рис. 2. Механизмы лекарственной устойчивости малигнизированных клеток (по[11] с изменениями):
1 — поступление препарата в клетку; *2* — трансмембранные ABC-транспортеры Pgp, MRP и BCRP выводят препарат из клетки; *3* — секвестрирование препарата в нуклеопротеидных везикулах при участии LRP/MVP; *4* — внутриклеточная инактивация препаратов системами глутатиона и цитохромов P450; *5* — изменение мишени препарата предотвращает его повреждающее действие; *6* — блокирование остановки клеточного цикла и активации ПГК

ПОСЛЕДСТВИЯ НЕОБРАТИМОЙ УТРАТЫ КЛЕТКАМИ ПРОГРАММЫ ГИБЕЛИ

Как любой сложно организованный процесс, выполняемый последовательным взаимодействием множества участников, ПГК потенциально подвержена необратимым поломкам. Их причинами могут быть мутационный процесс или эпигенетические факторы, приводящие к дефициту ключевых исполнительных механизмов ПГК, гиперэкспрессии или гиперфункции факторов системы выживания, дезорганизации сигнальных путей гибели/выживания и многих других причин, природу которых в каждом конкретном случае можно знать или не знать — биологические последствия от этого не изменятся: клетка с поломанной или утраченной программой гибели должна необратимо прекратить адекватно реагировать на наличие в ней опасных повреждений. Применительно к консервативным методам лечения онкологических больных это означает становление фенотипа экстремальной МЛУ к подавляющему большинству (если ни ко всем) известных сегодня противоопухолевых лекарственных средств и ионизирующему излучению. Клетка с подобным фенотипом в условиях проводимой химио- или лучевой терапии получает неоспоримые преимущества в выживании, и ее потомки будут определять общий вектор и темп опухолевой прогрессии — от плохого к худшему и с ускорением.

Весомый аргумент в пользу приведенной концепции нам удалось найти в лабораторных условиях. Полученный

результат явился по сути случайной находкой, но позволил сделать далеко идущие выводы.

СЕЛЕКЦИЯ КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ В УСЛОВИЯХ FAS-ИНДУЦИРОВАННОГО АПОПТОЗА

Исходным материалом в работе послужили клетки линии Jurkat Т-лимфобластного лейкоза человека, растущие в виде суспензионной культуры в полной питательной среде и умеренно экспрессирующие Fas-рецептор. В качестве агента клеточной селекции использованы агонистические моноклональные антитела (МКА) к внеклеточному домену «рецептора смерти» Fas (клон IPO-4, изотип IgM, любезно предоставлены профессором С. П. Сидоренко, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Киев). Ранее было продемонстрировано, что МКА IPO-4, связываясь с рецептором Fas, эффективно индуцируют апоптоз Fas-позитивных клеток-мишеней.[12] Применяя эти МКА в качестве агента селективного давления на популяцию, можно было ожидать либо деплеции антиген-позитивной субпопуляции и приобретения выжившей популяцией клеток антиген-негативного фенотипа, либо сохранения антиген-позитивного фенотипа «дикого типа» с утратой функциональной активности рецептора.

Такой прием ранее уже применялся другими авторами, однако полученные ими результаты даже при использовании одинаковых исходных клеточных линий не повторялись между собой. Так, одни авторы получили клональную сублинию клеток Jurkat, сохранившую Fas-позитивный фенотип, но негативную по экспрессии прокаспазы-8, в результате — резистентную к Fas-индуцированному апоптозу;[13] другими был получен трансформант, имеющий Fas-негативный фенотип.[14] В обоих случаях FasL-резистентные клетки сохраняли чувствительность к противоопухолевым цитостатикам и ионизирующему излучению. Наша попытка Fas-негативной селекции принесла иные результаты.[15]

Культуру Jurkat «дикого типа» выращивали в среде с различной концентрацией МКА IPO-4 в течение суток. Через 24 ч инкубации с МКА в лунках А1 и А2 (1000 и 500 нг/мл МКА) практически все клетки погибли, в лунках А3 и А4 (250 и 125 нг/мл МКА) сохранилась популяция выживших клеток (около 30 и 50 % соответственно). В остальных лунках доля погибших и погибающих клеток уменьшалась пропорционально понижению концентрации МКА. Клетки из лунок А3 и А4 пересеяли в свежую питательную среду без МКА для восстановления их устойчивого роста. В течение 20 дней культивирования рост клеток из лунки А4 восстановился, и в дальнейшей работе использовали именно эту культуру (далее — А4). Культуру А4 вновь инкубировали 24 ч в среде с МКА IPO-4, повысив их концентрацию вдвое (250 нг/мл); далее — 3 нед. в среде без антител. Третий и четвертый циклы селекции выполнены аналогично, но концентрация МКА в среде составляла 500 нг/мл.[16]

Результатом проведенной селекции явился клон клеток А4, обладающий стабильным ростом в суспензионной культуре, морфологически и иммунофенотипически (CD3+/CD4+/CD7+/CD8-/CD25-/CD38+/CD71+/HLA-ABC+/HLA-DR−) сходный с клетками родительской линии Jurkat. Исключение составили рецептор Fas (CD95) и молекулы адгезии и межклеточного взаимодействия CD50/ICAM-3, экспрессированные на клетках Jurkat и отсутствующие на поверхности клеток А4. Стабильно воспроизводящимся свойством клеток А4 явился повышенный уровень связывания интактными клетками Аннексина-V — признак, характерный для апоптоза и обусловленный инверсией асимметричного липидного бислоя мембраны с экстернализацией фосфатидилсерина. Однако никаких других признаков апоптоза клетки А4 не проявляли. В полной питательной среде кинетика роста обеих линий сходна, но клетки А4 более устойчивы к снижению содержания в ростовой среде эмбриональной сыворотки.

РЕЗИСТЕНТНЫЙ К ИНДУКТОРАМ АПОПТОЗА ФЕНОТИП КЛЕТОК А4

Отсутствие на клетках А4 экспрессии поверхностного «рецептора смерти» Fas должно предопределять их резистентность к апоптогенному действию лиганда FasL и МКА IPO-4. Вместе с тем полученный клон в полной мере сохранил присущую родительской линии экспрессию «рецепторов смерти» DR5 (рецептор семейства APO-2 для TRAIL) и TNFR1 (рецептор для цитокина TNF-α). Однако применение каждого из трех «лигандов смерти» не выявило никаких признаков апоптоза клеток А4.[16] Анализ клеточных популяций проводили методом проточной цитометрии с использованием двойного прижизненного окрашивания клеток Аннексином-V-FITC и пропидия йодидом (PI) для выявления ранних признаков апоптоза;[17] обработкой пермеабилизованных клеток FITC-меченными МКА к каспазе-3 для детекции начала эффекторной фазы апоптоза; анализом гиподиплоидной субпопуляции погибающих клеток в составе общей популяции[17] — во всех случаях не было обнаружено признаков индуцированной цитокинами гибели клеток А4, в то время как каждый из этих лигандов активировал программу гибели клеток «дикого типа». Таким образом, резистентность клеток А4 к рецептор-опосредованному апоптозу обусловлена не отсутствием рецепции сигнала, а ниже стоящими в каскаде сигнальных реакций звеньями передачи апоптогенного стимула.

Поскольку апоптогенные сигнальные каскады от внешних и внутренних стимулов конвергируют на уровне активации «казнящих» каспаз-3, -6 и -7 с использованием общего исполнительного механизма,[18] далее нами в качестве апоптогенного стимула использованы агенты и воздействия, запускающие сигнальный каскад от внутриклеточных триггеров, а именно: цитотоксические противоопухолевые лекарственные средства разных классов (адриамицин, этопозид, цисплатин, циклоплатам, метотрексат, блеомицин, цитозар, гидроксимочевина, винкристин, стауроспорин), индукторы окислительного клеточного стресса (перекись водорода, викасол), депривация ростовыми факторами среды, рентгеновское излучение и УФ-свет. Во всех случаях доля клеток с признаками индуцированного апоптоза в популяции клона А4 оказывалась достоверно и значимо (в 2–10 раз) ниже соответствующей доли апоптотически погибающих от тех же воздействий клеток Jurkat «дикого типа». Аналогично воздействию TRAIL, блеомицин не вызывает активацию каспазы-3 в клетках А4, тогда как в клетках Jurkat активность этого ключевого «исполнителя приговора» достигает максимума через 6–9 ч инкубации, повышаясь в 20 раз от фоновых значений и сохраняясь на уровне 10-кратного повышения через 24 ч инкубации (кинетическое исследование с использованием флюорогенного субстрата каспазы-3 Ac-DEVD-AMC).[19]

КЛЕТОЧНЫЙ КЛОН ПРИОБРЕЛ БЕССМЕРТИЕ

Из всех приведенных выше результатов следует, что апоптогенные стимулы самой различной природы, активирующие программу клеточной гибели опухолевых клеток Jurkat, не вызывают апоптоз клеток клона А4. Означает ли этот факт,

что клетки А4 бессмертны? Разумеется, нет. Гибель клеток А4 наблюдается при их переносе в условия, далеко выходящие за пределы физиологической нормы и прямого физического разрушения, когда нанесенные повреждения становятся несовместимыми с жизнью. Подтверждение этому было найдено в прямом цитотоксическом тесте: клетки Jurkat и А4 инкубировали в среде, содержащей дробно повышающиеся в широком диапазоне концентрации противоопухолевых лекарственных средств и неспецифических клеточных ядов. Жизнеспособность клеток оценивали стандартным MTT-тестом по способности восстанавливать метилтетразолий в окрашенный формазан — реакции, свойственной только живым клеткам. По соотношению количества живых клеток в экспериментальных условиях и в интактном контроле рассчитаны половинные ингибирующие концентрации (IC_{50}) для клеток обеих линий (табл. 1).

Таблица 1. Расчетное значение IC_{50} некоторых противоопухолевых препаратов и токсинов для клеток линий Jurkat и А4 *in vitro* ($n = 3–7$; $p < 0,05$)

Препарат	IC_{50}, мкмоль/л	
	Jurkat	А4
Доксорубицин	0,8 ± 0,2	> 100
Этопозид	3,5 ± 1,2	150 ± 50
Цисплатин	3,0 ± 1,0	150 ± 50
Винкристин	5 ± 1	> 100
Метотрексат	20 ± 5	> 500
Иринотекан	10 ± 4	100 ± 20
Идарубицин	0,1 ± 0,03	4,5 ± 1,5
Циклогексимид	0,3 ± 0,15	> 100
Гликозид индолокарбазола ЛХС-1006	0,8 ± 0,3	10,2 ± 1,5
Бисбензимид H33342	6,5 ± 2,2	24 ± 4,5

Как видно из данных табл. 1, IC_{50} всех испытанных препаратов для клеток А4 на 1–2 порядка превышает таковую для родительской линии Jurkat.

Наименьшей разницей в концентрациях IC_{50} (10-кратная резистентность клеток А4) обладает ингибитор топоизомеразы I иринотекан и гликозид индолокарбазола ЛХС-1006 — синтезированный в лаборатории химического синтеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН структурный аналог ребеккамицина и стауроспорина, обладающий мощной ингибирующей активностью в отношении циклинзависимой киназы (Cdk1) и протеинкиназ С.[20] В то же время при использовании доксорубицина, винкристина, метотрексата и циклогексимида нам не удалось реально достичь концентрации цитотоксина *in vitro*, вдвое снижающей биомассу живых клеток А4 в нашей постановке эксперимента. Из приведенных результатов с абсолютной очевидностью следует, что резистентность клеток линии А4 к разнообразным индукторам апоптоза полностью соответствует их фенотипу МЛУ, причем спектр лекарственных препаратов оказывается значительно шире того арсенала соединений, устойчивость к которым обусловлена повышением активности систем обратного транспорта лекарственных веществ и системы внутриклеточной детоксикации ксенобиотиков.[11]

СУДЬБА ПОТОМКОВ КЛЕТОК ОБЕИХ ЛИНИЙ, ПЕРЕЖИВШИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АТАКУ

Клетки обеих линий в течение 2 сут выращивали в среде с цисплатином, адриамицином или этопозидом в концентрациях IC_{50}, оказывающих равный биологический эффект — гибель половины соответствующей популяции, т. е. в 30–100 раз более высокой для клеток А4. Морфологический и цитометрический анализ клеточных популяций, переживших цитотоксическую атаку, показал, что клетки Jurkat погибают в основном по механизму апоптоза: наблюдается характерная конденсация хроматина, блеббинг клеточной стенки, вакуолизация цитоплазмы, распад ядра на фрагменты, формирование апоптозных тел. Развитию апоптоза предшествует остановка клеточного цикла в одной из его сверочных точек, что выражается накоплением клеток в фазе G_1 (цисплатин) или G_2 (адриамицин, этопозид) (рис. 3).

Клетки А4 проявляют преимущественно некротический морфотип клеточной гибели: набухание цитоплазмы и ядра, разрыв ядерной и клеточной стенки. Наступлению гибели не предшествует накопление клеток в одной из фаз клеточного цикла, что свидетельствует об отсутствии временной остановки их деления.

Различной оказалась судьба потомков выживших в этих условиях клеток обеих линий: после посева в полную питательную среду популяция Jurkat морфологически и кинетически восстанавливается после 22 сут культивирования, хотя в культуре и наблюдается повышенный уровень гибнущих клеток. Репопуляция потомков А4 даже спустя 3 нед. культивирования сопровождается значительной гетерогенностью клеток по их форме и размеру, массированной клеточной гибелью в отсутствие внешних повреждающих факторов, что следует расценивать как образование абсолютно летальных повреждений в процессе предшествующих гибели делений. В радиобиологии такой феномен известен под названием репродуктивной гибели. Такова цена осуществления нового сценария БОЛЬШОГО ВОПРОСА.

Резюмируя изложенное выше, следует отметить, что формирование фенотипа МЛУ, связанного с устойчивостью к индукции апоптоза, не наделяет устойчивые клетки бессмертием, но позволяет им сохранить жизнеспособность в агрессивной внешней среде, если уровень такой агрессии не превосходит разумные физиологические нормы. Если же мощное токсическое воздействие вызывает в такой клетке сумму повреждений, несовместимую с жизнью, наступает клеточная гибель с проявлением некротического морфотипа.[21] Потомки переживших генотоксический стресс резистентных клеток в процессе репопуляции культуры длительное время подвержены клеточной гибели, которую следует расценивать как репродуктивную, являющуюся следствием сохранения в геноме потенциально летальных повреждений, в норме подлежащих репарации (при возможности) или элиминации несущих нерепарируемые повреждения клеток.

ЧТО ИЗ ЭТОГО СЛЕДУЕТ

Известно, что клетки линии Jurkat, послужившие в качестве исходного «родительского» материала в настоящем исследовании, не экспрессируют белок p53, вследствие чего их геном достаточно лабилен и склонен к накоплению дополнительных мутаций (мутаторный фенотип).[22] Вероятно, клетки А4, отобранные из общей популяции в результате Fas-опосредованной селекции, представляют собой клон спонтанно мутировавшей клетки «дикого типа», утратившей в результате такой мутации программу собственной гибели. Природа мутации (или нескольких мутаций) не установлена, но очевидны фенотипические признаки, наделяющие эти клетки адаптивными преимуществами — способностью сохранять жизнеспособность при субнекротических повреждениях. Утрата клетками А4 программы клеточной гибели приводит к двум последствиям:

- она дает возможность сохранять жизнеспособность в агрессивной среде обитания в присутствии таких высоких концентраций противоопухолевых лекарств, которые не достижимы в условиях организма, а следова-

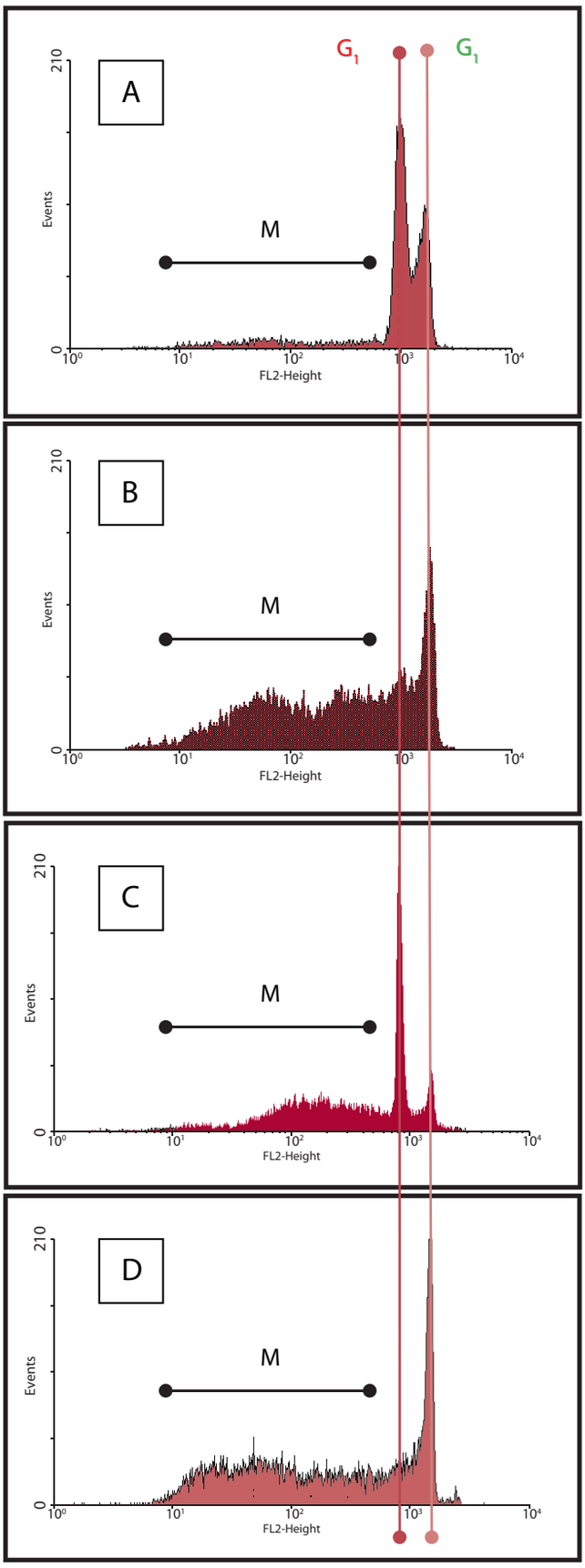

Рис. 3. Цитометрический анализ культуры клеток Jurkat в интактном контроле (*A*) и после их инкубации с этопозидом (*B*), цисплатином (*C*) и доксорубицином (*D*). Окраска PI на содержание в клетках ДНК.[17] Положение первого пика на оси интенсивности флюоресценции FL2 соответствует диплоидному набору ДНК (неделящиеся клетки G_0 и делящиеся в фазе G_1 цикла — красный маркер), второго пика — ее удвоенное количество (клетки в фазе G_2 и митотические — зеленый маркер). Под маркером M регистрируются сигналы от клеток, содержание ДНК в которых меньше диплоидного, — гиподиплоидные клетки в состоянии апоптоза и апоптозные тела разрушенных клеток

тельно — формировать опухолевую ткань, абсолютно рефрактерную к лекарственному лечению;

- игнорирование возникающих в процессе такого лечения потенциально летальных генетических повреждений приводит к репродуктивной гибели той части потомков переживших генотоксическую атаку клеток, у которых эти повреждения в результате клеточного деления стали абсолютно летальными.

ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ПЕССИМИЗМА

Суммируя современные представления о природе развития и молекулярных механизмах осуществления лекарственной устойчивости опухолей, следует отметить, что резистентный фенотип опухолевых клеток может формироваться в результате нескольких независимых событий, а также их сочетаний. Активация систем обратного транспорта ксенобиотиков носит адаптационно-приспособительный характер, активность систем внутриклеточной дезактивации лекарств в значительной мере обусловлена генетическими предпосылками и гистогенетическим происхождением опухолевой ткани, смена молекулярной мишени связана с селекцией популяции опухолевых клеток. Во всех этих случаях сохраняется хотя бы теоретическая возможность преодоления лекарственной резистентности: использование модификаторов проницаемости клеточной мембраны, ингибиторов ABC-транспортеров, липосомных лекарственных форм, повышение применяемой дозы или продолжительности инфузии препаратов в ряде случаев позволяют рассчитывать на клинический эффект. В конце концов, замена оказавшихся неэффективными лекарств на препараты второй и третьей линий химиотерапии могут привести к положительному результату.

Становление фенотипа МЛУ, связанного с репрессией или полной утратой опухолевыми клетками ПГК, практически не оставляет вариантов для выбора: достигнуть реактивации программы становится невозможным. На этом этапе прогрессии опухоли современные возможности консервативного лечения можно считать исчерпанными. Трудно рассчитывать и на скорый успех предполагающихся к использованию средств генной терапии опухолей, на которые в последнее десятилетие возлагаются большие надежды. Наиболее частой причиной репрессии ПГК в опухолевых клетках принято считать инактивацию белка p53 — белкового продукта опухолевого супрессора *TP53*, именуемого «стражем генома» и осуществляющего остановку деления поврежденной клетки, активацию репарации ДНК и клеточной гибели при невозможности последней, а также снижение экспрессии проапоптогенных факторов Bax и Bad или гиперэкспрессию антиапоптогенных Bcl-2, Bcl-X_L и IAPs. Однако полученный нами клон A4, так же как родительские клетки Jurkat, вовсе лишен белка p53 (что не мешает клеткам «дикого типа» адекватно реагировать на проводимую терапию), экспрессирует равное с «родителями» количество проапоптогенных белков Bax и Bad, а экспрессия Bcl-2 и Bcl-X_L в них даже снижена.[19]

Поскольку клон A4 сформировался спонтанно, следует предположить, что опухолевые клетки с подобными свойствами (с утратой ПГК) могут возникать на разных этапах опухолевой прогрессии у онкологических больных как в процессе их лечения, так и независимо от него. В любом случае имеющийся арсенал специфических противоопухолевых средств оказывается бессильным перед таким клоном. Причина этого видится нам в существующей до настоящего времени методологии отбора новых потенциально противоопухолевых лекарственных средств с использованием клеток-мишеней, сохраняющих способность к программированной

гибели. В результате такого скрининга отбираются наиболее эффективные индукторы апоптоза, не представляющие реальной опасности для опухолевых клеток, ставших не способными к последнему.

Мы полагаем, что линия A4, а также подобные ей могут оказаться полезными моделями для поиска принципиально новых противоопухолевых средств, действие которых не ограничится активацией ПГК. Одним из перспективных направлений на этом пути представляется использование приобретенного такими клетками качества игнорировать лавину возникающих генетических изменений, которые, накапливаясь в их геномах, неминуемо должны привести к генетической катастрофе, делающей их потомков нежизнеспособными. Окажется ли такое предположение верным, покажут результаты будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Блохин Д. Ю., Иванов П. К., Мечетнер Е. Б.* Адресная химиотерапия онкологических больных. Рос. биотер. журн. 2007; 6(1): 89.

2. *Ставровская А. А.* Клеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Биохимия 2000; 65(1): 112–26.

3. *Чехун В. Ф., Шишова Ю. В.* Современные взгляды на механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолей. Онкология 2000; 2(1–2): 11–5.

4. *Ставровская А. А.* Механизмы лекарственной устойчивости опухолевых клеток. В кн.: Канцерогенез. Д. Г. Заридзе (ред.). М.: Медицина, 2004; 558–74.

5. *Штиль А. А.* Развитие множественной лекарственной устойчивости как срочный ответ клетки на экзогенные воздействия. Биол. мембраны 2003; 20(3): 236–43.

6. *Герасимова Г. К., Блохин Д. Ю., Яворская Н. П.* Особенности действия 5-фторурацила на клетки рака яичников и меланомы человека. Эксп. онкол. 1983; 5(1): 57–61.

7. *Kaufmann S. H., Earnshaw W. C.* Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. Exp. Cell Res. 2000; 256: 42–9.

8. *Hengartner M. O.* The biochemistry of apoptosis. Nature 2000; 407(6805): 770–6.

9. *Блохин Д. Ю.* Программированная гибель клеток в механизмах циторедуктивной терапии опухолевых заболеваний. В кн.: Клиническая онкогематология. М. А. Волкова (ред.). М.: Медицина, 2007; 200–16.

10. *Zhivotovsky B., Orrenius S.* Defects in the apoptotic machinery of cancer cells: role in drug resistance. Sem. Cancer Biol. 2003; 13: 125–34.

11. *Ставровская А. А.* Резистентность больных гемобластозами к лекарственной терапии: молекулярные механизмы и проблемы преодоления множественной лекарственной устойчивости. В кн.: Клиническая онкогематология. М. А. Волкова (ред.). М.: Медицина, 2007; 246–56.

12. *Полосухина Е. Р., Заботина Т. Н., Шишкин Ю. В.* и др. Исследование экспрессии антигена Fas(APO-1/CD95) с помощью проточной цитометрии и моноклональных антител IPO-4. Эксп. онкол. 1997; 19: 206–11.

13. *Kawahara A., Ohsawa Y., Matsumura H.* et al. Caspase-independent cell killing by Fas-associated protein with death domain. J. Cell. Biol. 1998; 143: 1353–60.

14. *Friesen C., Herr I., Krammer P. H., Debatin K.-M.* Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system in drug-induced apoptosis in leukemia cells. Nature Med. 1996; 2: 574–7.

15. *Соколовская А. А., Заботина Т. Н., Блохин Д. Ю.* и др. CD95-дефицитные клетки сублинии Jurkat/A4, устойчивые к лекарственно-индуцированному апоптозу. Эксп. онкол. 2001; 23(3): 174–80.

16. *Блохин Д. Ю., Соколовская А. А., Михайлов А. Д., Эрикссон Й. Е.* CD95-индуцированный апоптоз и мультирезистентный фенотип Т-лимфобластных клеток человека. Рос. биотер. журн. 2003; 2(3): 37–46.

17. *Соколовская А. А., Заботина Т. Н., Московцев А. А.* и др. Характеристика методов регистрации апоптоза и их использование в экспериментальной и клинической онкологии. Рос. биотер. журн. 2003; 2(3): 53–60.

18. *Zamzami N., Kroemer G.* The mitochondrion in apoptosis: how Pandora»s box opens. Nature Rev. Mol. Cell. Biol. 2001; 2: 67–71.

19. *Блохин Д. Ю., Соколовская А. А., Власенкова Н. К.* и др. Множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток, резистентных к апоптозу. Вестн. РАМН 2007; 10: 41–5.

20. *Мельник С. Я.* Синтез и изучение гликозидов, производных бисиндола и родственных индоло2,3-акарбазолов. В кн.: Экспериментальная онкология на рубеже веков. М. И. Давыдов, А. Ю. Барышников (ред.). М.: ГУ РОНЦ РАМН, 2003; 281–93.

21. *Блохин Д. Ю.* Фенотип множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток, обусловленный нарушением программы клеточной гибели. Вестн. РАМН 2004; 12: 16–20.

22. *Чумаков П. М.* Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью. Биохимия 2000; 65(1): 34–47.

ТОМ 2 • НОМЕР 2 • АПРЕЛЬ – ИЮНЬ 2009

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

СЕМИНАР ПО ОНКОЛОГИИ

Кому не показано назначение эритропоэзстимулирующих препаратов

Н. В. Жуков

Contraindications and restrictions of use for the erythropoiesis stimulating agents

N. V. Zhukov

SUMMARY

Till now ESA remains one of the basic options of treatment of anemia in oncology patients. However indications and, in a greater degree, contra-indications and restrictions to their use have recently undergone considerable changes. In the given review the basic changes in recommendations of the international ontological organizations (ASCO/ASH, EORTC) and foreign regulatory agencies (FDA, EMEA) are presented.

Keywords:

epoetin, darbepoetin, oncology, oncohaematology, safety.

Federal Research Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health Care and Social Security of the Russian Federation, Moscow

Контакты: zhukov.nikolay@rambler.ru

Принято в печать: 22 апреля 2009 г.

РЕФЕРАТ

До настоящего времени эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) остаются одним из основных вариантов лечения анемии у онкологических больных. Однако показания и, в большей степени, противопоказания и ограничения к их использованию совсем недавно претерпели значительные изменения. В данном обзоре представлены основные изменения в рекомендациях международных организаций (ASCO/ASH, EORTC) и зарубежных регуляторных органов (FDA, EMEA) по использованию ЭСП в онкологии.

Ключевые слова

эритропоэтин, дарбэпоэтин, онкология, онкогематология, безопасность.

ВВЕДЕНИЕ

Эритропоэзстимулирующие препараты — ЭСП (рекомбинантные эритропоэтины, дарбэпоэтин) до настоящего времени остаются одним из основных способов борьбы с анемией у онкологических и онкогематологических больных. Пациентам ЭСП позволяют избегать трансфузий и при этом сохранять удовлетворительное качество жизни, а врачей «освобождают» от организационных и, зачастую, юридических проблем, связанных с проведением заместительных гемотрансфузий. В последние годы ЭСП в нашей стране стали использоваться значительно чаще.

Однако, как и любые другие лекарственные препараты, ЭСП имеют не только показания, но и противопоказания или ограничения в использовании. К сожалению, в большинстве отечественных публикаций, посвященных вопросу применения ЭСП в онкологии/онкогематологии, в основном освещаются лишь доводы «за» назначение ЭСП. Это приводит к формированию ошибочного мнения о том, что данные препараты показаны практически всем онкологическим пациентам, имеющим анемию, а альтернативой назначения ЭСП являются лишь гемотрансфузии. Учитывая, что вопросы показаний и преимуществ назначения ЭСП обсуждались уже многократно, задачей этой статьи является осветить некоторые ограничения в использовании этих препаратов у онкологических больных, чтобы сделать использование ЭСП в нашей стране более обоснованным по соотношению эффективность/безопасность/цена.

Кому же не показаны ЭСП или их применение должно быть ограничено? Разумеется, подобную информацию можно получить из инструкции по применению препаратов. Однако, к сожалению, инструкции (особенно в нашей стране) представляют весьма неполную и зачастую уже устаревшую информацию. Поэтому в дальнейшем изложении мы будем опираться на гораздо более часто обновляемые рекомендации международных онкологических организаций (ASCO — Американское общество клинических онкологов, ASH — Американское общество гематологов, EORTC — Европейская организация по изучению и

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии СЗ и СР РФ, Москва

лечению рака, NCCN — Сеть по внедрению знаний в области онкологии США) и регуляторных органов США и ЕС (FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США, EMEA — Европейское медицинское агентство).[1,2]

ТЕРАПИЯ ЭСП НЕ ПОКАЗАНА ПАЦИЕНТАМ, ИМЕЮЩИМ АНЕМИЮ, ОБУСЛОВЛЕННУЮ УСТРАНИМЫМИ ПРИЧИНАМИ

Казалось бы, данный пункт является очевидным и не требует дальнейшего обсуждения, тем более отдельных рекомендаций столь уважаемых организаций, перечисленных выше. К сожалению это не так, что подтверждается наблюдениями за рутинной клинической практикой, принятой в нашей стране. С одной стороны, еще со студенческой скамьи мы помним, что лечение любого заболевания предпочтительно должно быть этиотропным (т. е. влияющим на причину) или, как минимум, патогенетическим (т. е. влияющим на основные звенья развития заболевания, если его причина неизвестна или неустранима). При этом вполне понятно, что эффективно повлиять на причину или патогенетические звенья анемии можно лишь в случае, если их удалось определить. В любой больнице общего профиля и даже в поликлинике «неонкологическому» пациенту с впервые выявленной анемией выполняется ряд обследований, направленных на выяснение ее причины. И только после установления точного диагноза (или признания невозможности сделать это) начинается лечение. К сожалению, в онкологической, да и в онкогематологической практике уже достаточно давно практически любая анемия сразу расценивается как следствие наличия опухоли и/или проводимого противоопухолевого лечения. Во многом этот подход обусловлен тем, что у онкологического больного возможная причина (опухоль и/или ее лечение) уже очевидна, и мы не утруждаем себя дальнейшим диагностическим поиском, забывая хорошо известную истину: «после того, не значит вследствие того». Вполне очевидно, что этиотропной терапии, воздействующей на противоопухолевое лечение как причину развития анемии, не существует (за исключением ее отмены или изменения), а опухоль в качестве причины анемии в большинстве случаев не может быть устранена быстро. В результате многим больным с нераспознанной устранимой причиной анемии назначается симптоматическое (гемотрансфузии) или патогенетическое, но неправильное (направленное на совсем другие звенья патогенеза) лечение (ЭСП). Разумеется, трансфузии донорских эритроцитов практически в любой ситуации позволят добиться повышения уровня гемоглобина, а ЭСП будут в определенной степени стимулировать гемопоэз у больных, имеющих любые причины анемии. Однако очевидно, что использование такого подхода далеко от оптимального соотношения эффективность/безопасность/цена. Именно поэтому рекомендации всех международных организаций при каждом переиздании сохраняют один и тот же пункт: перед началом терапии ЭСП (да и перед проведением гемотрансфузий) необходимо приложить все усилия для выявления причины анемии, устранимой другим способом. На этом же настаивает и МЗ РФ в своем приказе № 363 от 25.11.2002. Согласно этому приказу, «для подобных пациентов … важнейшим является ликвидация причины, вызвавшей анемию, а не восстановление уровня гемоглобина с помощью трансфузий».

Почему же мы игнорируем не только международные рекомендации, но и отечественные приказы? Может быть, диагностический поиск является технически невыполнимой задачей в условиях отечественного здравоохранения? На самом деле первичный поиск причины анемии, позволяющий выявить большинство устранимых причин анемии у онкологических больных, достаточно прост и выполним даже на уровне, рекомендуемом международными организациям, практически в любом медицинском учреждении, оснащенном лабораторией. Согласитесь, что сбор анамнеза, физикальное обследование, клинический (с микроскопией мазков крови) и биохимический анализы крови являются не столь уж сложными диагностическими тестами. А именно они и входят в международные алгоритмы первичного обследования онкологических больных с анемией. Нужно лишь избегать укоренившейся привычки «списывать» все на уже выявленную потенциальную причину — опухоль и ее лечение, т. к. цена вопроса достаточно высока: при невыявленной истиной причины анемии мы проводим больному дорогостоящее и потенциально опасное лечение, в то время как могли бы обойтись дешевым и относительно безопасным. Для простого представления экономической целесообразности подобного диагностического поиска достаточно сопоставить стоимость ЭСП или регулярных трансфузий и, например, терапии препаратами железа или витамином B_{12}.

Какую же информацию, влияющую на выбор лечения, мы можем получить из этих простых и легко выполнимых тестов?

Правильно собранный анамнез позволяет получить ответы на следующие вопросы и принять соответствующие решения:

- были ли у пациента эпизоды кровотечений (необходимо принять меры для их предотвращения/остановки, оценить запасы железа и провести лечение, направленное на коррекцию постгеморрагической анемии);
- были ли у пациента эпизоды желтухи или другие признаки гипербилирубинемии (следует исключить наличие гемолиза и, при необходимости, провести соответствующее лечение);
- принимает ли пациент препараты (кроме противоопухолевых), которые способны вызывать анемию (при возможности они должны быть отменены);
- не был ли пациент ограничен в получении адекватного питания (стоматит, снижение аппетита, низкий социальный статус и т. д.) и/или нет ли причин, способных вызывать снижение абсорбции (диарея, прием антацидов и абсорбентов). При выявлении подобных состояний требуется дополнительное обследование, направленное на поиск дефицита железа и витаминов, влияющих на гемопоэз и, при необходимости, коррекция их дефицита;
- нет ли у пациента сопутствующих заболеваний, часто вызывающих или сопровождающихся анемией (атрофический гастрит, язвенная болезнь, аутоиммунные заболевания, хронические инфекции, почечная недостаточность, наследственные заболевания эритрона). При выявлении подобных заболеваний может потребоваться дополнительный, но уже прицельный диагностический поиск.

Физикальный осмотр позволяет:

- выявить сопутствующие симптомы, позволяющие заподозрить причину анемии (иктеричность — гемолиз; глоссит, стоматит, нейропатия — авитаминоз, и т. д.);
- оценить тяжесть анемии и потребность в немедленной ее коррекции путем гемотрансфузий.

Клинический анализ крови в обязательном порядке должен включать изучение эритроцитов в мазках крови. К сожалению, в большинстве случаев без активных запросов мы получаем из лаборатории лишь информацию о содержании гемоглобина и гематокрите. В то же время данные, получаемые при рутинном изучении мазка крови врачом-лаборантом, могут значительно сузить объем дальнейшего

диагностического поиска или даже выявить причину анемии сразу. Гиперхромия и макроцитоз позволяют заподозрить B_{12}- или фолиеводефицитную анемию, обнаружение шистоцитов (разрушенных эритроцитов) и ретикулоцитов — гемолиз и т. д. Необходима оценка и других форменных элементов крови; так, например, наличие лейкемоидной реакции при солидных опухолях может свидетельствовать об опухолевом поражении костного мозга. Биохимический анализ крови также крайне важен для дифференциального диагноза: повышение активности ЛДГ или уровня непрямого билирубина может свидетельствовать о гемолизе, а повышенный уровень креатинина — о почечной недостаточности, являющейся одной из причин развития анемии. Крайне важно и определение содержания железа. Лишь при некоторых заболеваниях необходимо уже на первом этапе проводить дополнительные к перечисленным выше диагностические тесты. Так, например, при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) анемия достаточно часто носит аутоиммунный характер, и перед тем как принимать решение о ее лечении необходимо проведение реакции Кумбса. При многих гемобластозах, протекающих с поражением костного мозга, требуется морфологическое его исследование, т. к. назначение ЭСП больным, нормальный гемопоэз которых практически полностью вытеснен опухолью, вряд ли принесет ощутимую пользу.

Таким образом, при выявлении анемии у онкологического больного прежде всего должен проводиться поиск устранимых причин ее развития. В случае если эти причины выявлены, то назначение ЭСП в качестве первой линии лечения анемии не показано. У таких больных вопрос о назначении ЭСП может быть поставлен лишь в случае, если проведенное в полном объеме этиотропное или патогенетическое лечение не позволит устранить анемию. Наиболее полно это отражено в рекомендациях ASCO/ASH 2007 г.: «Как и во многих других медицинских ситуациях, крайне важным является поиск устранимых причин анемии перед принятием решения о назначении терапии ЭСП. В связи с этим желательно провести полноценный сбор анамнеза и физикальный осмотр, назначить необходимые лабораторные тесты, направленные на выявление другой причины анемии, кроме химиотерапии или гемобластоза. Как минимум необходимо: собрать данные о принимаемых (принимавшихся) препаратах; выполнить тщательное изучение мазков периферической крови (а в некоторых ситуациях и костного мозга), подразумевая исключение дефицит железа, фолатов или витамина B_{12} (при показаниях); провести тест на наличие скрытых потерь крови и почечной недостаточности. Проведение реакции Кумбса может быть необходимо у пациентов с ХЛЛ, НХЛ и в случае наличия аутоиммунных заболеваний в анамнезе. При миелодиспластическом синдроме ответ на дальнейшую терапию ЭСП может предсказывать уровень эндогенного эритропоэтина». Аналогичные указания (с некоторыми модификациями) присутствуют и в рекомендациях NCCN, EORTC. При этом необходимо избегать и другой крайности, опять же являющейся вариантом эмпирического лечения, — назначения дешевых препаратов (витамины, железо) без проведения предварительного обследования и использования ЭСП и/или трансфузий лишь при отсутствии эффекта.

НАЗНАЧЕНИЕ ЭСП НЕ ПОКАЗАНО БОЛЬНЫМ С АКТИВНЫМ ОПУХОЛЕВЫМ ПРОЦЕССОМ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИМ МИЕЛОСУПРЕССИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Хорошо известно, что само по себе наличие злокачественной опухоли может вызывать анемию за счет выделения опухолью и/или организмом (в ответ на наличие опухоли) различных цитокинов и биологически активных субстанций. Подобная опухоль-ассоциированная анемия имеет общие механизмы развития с анемиями, возникающими при хронических инфекционных, аутоиммунных и некоторых других заболеваниях (анемия хронического заболевания). Согласно данным исследования ECAS, примерно 30 % больных с впервые выявленными онкологическими заболеваниями еще до начала противоопухолевого лечения уже имеют анемию.[3] Анемия может сохраняться и у пациентов, завершивших цитостатическое лечение и находящихся в состоянии ремиссии, а также у больных, не получающих противоопухолевого лечения в связи с проявлениями токсичности или исчерпанием всех возможных вариантов лечения (у этих пациентов генез анемии может быть смешанным: опухоль-ассоциированная анемия + остаточные проявления кумулятивной миелотоксичности).

Разумеется, стремление избежать трансфузий и сохранить качество жизни у этих больных представлялось весьма обоснованным. Еще относительно недавно возможность назначения ЭСП при опухоль-ассоциированной анемии не исключалась и входила в рекомендации международных организаций (но не в официальные зарубежные инструкции к ЭСП). Терапия ЭСП могла проводиться больным, вообще не получающим противоопухолевого лечения, или тем, которым проводится только локальное лечение (операция, лучевая терапия).

Однако уже в 2002 г., когда были опубликованы предыдущие рекомендации ASCO/ASH,[4] в них отмечалось, что «нет опубликованных данных исследований высокого качества, поддерживающих использование ЭСП у пациентов с анемией на фоне множественной миеломы (ММ), неходжкинских лимфом (НХЛ), хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), не получающих химиотерапии». Таким образом, согласно рекомендациям ASCO/ASH, больные с гематологическими немиелоидными новообразованиями, не получавшие химиотерапии, не являлись кандидатами для применения ЭСП. Однако, например, в рекомендациях EORTC (2004) или NCCN (2006) назначение ЭСП у данной категории больных не исключалось.[5] Согласно рекомендациям этих же организаций, больные с анемией на фоне солидных опухолей могли получать терапию ЭСП, не получая одновременно противоопухолевого лечения.

В настоящее время все перечисленные выше международные организации не рекомендуют использовать ЭСП у больных, не получающих цитостатического лечения, вне зависимости от типа новообразования (за исключением мелодиспластического синдрома низкого риска).

Подобное изменение практики назначения ЭСП во многом основано на результатах исследования 20010103.[6] Это двойное слепое рандомизированное исследование III фазы включило 989 пациентов с солидными и немиелоидными гематологическими опухолями, с уровнем гемоглобина не более 110 г/л. Примерно 70 % больных ранее получали химиотерапию (медиана времени от окончания химиотерапии до включения в исследование составила 9 мес.), но не должны были получать цитотоксической химиотерапии и/или миелосупрессивной радиотерапии на момент включения и в течение первых 16 нед. участия в исследовании. В этот период допустимо было проведение лишь немиелосупрессивной локальной радио- или гормональной терапии. Пациентов рандомизировали на получение ЭСП (дарбэпоэтин альфа) или плацебо. Целью исследования являлось оценить влияние ЭСП на потребность в заместительных гемотрансфузиях (первичная цель) и качество жизни пациентов (вторичная цель). Безопасность лечения оценивалась по влиянию на общую выживаемость.

К сожалению, исследователям не удалось показать ни уменьшения частоты трансфузий, ни улучшения качества жизни при назначении ЭСП больным, не получавшим одновременно цитостатической терапии. Более того, в группе применения ЭСП было отмечено снижение общей выживаемости (37 *vs* 47 нед. в группе плацебо; $p = 0{,}022$). Это послужило поводом для того, чтобы в рекомендациях ASCO/ASH (2007) появился следующий параграф: «Нет опубликованных данных исследований высокого качества, поддерживающих эксклюзивное использование ЭСП у пациентов с анемией на фоне ММ, НХЛ и ХЛЛ в отсутствие химиотерапии. Анализ первичных данных исследования 200110103, переданный FDA в марте 2007 г., поддерживает убедительные рекомендации против использования ЭСП для лечения опухоль-ассоциированной анемии у больных злокачественными новообразованиями (как солидными, так и немиелоидными гематологическими), не получающих одновременно химиотерапии». Рекомендации, добавленные в связи с этим в инструкции для эритропоэтина и дарбэпоэтина в марте 2007 г., таковы: «Использование ЭСП увеличивает риск смерти, когда назначается с целью увеличения гемоглобина до 120 г/дл у пациентов с активной злокачественной опухолью, не получающих ни химиотерапии, ни лучевой терапии. Назначение ЭСП не показано в данной популяции больных».

Однако необходимо отметить, что далеко не всем результаты данного исследования представляются однозначными, о чем свидетельствует редакционная статья, опубликованная в том же номере, что и результаты исследования, и предваряющая их.[7] В данной статье отмечается, что в исследование были включены пациенты, страдающие более чем 15 типами злокачественных опухолей на различных стадиях заболевания. Учитывая, что выживаемость не являлась первичной целью исследования, группы по прогностическим факторам сбалансированы не были. Ретроспективный анализ результатов исследования показал, что при учете прогностических факторов различия в выживаемости теряют свою достоверность аналогично тому, как это произошло в исследованиях BEST и ENHANCE, которые, кстати, также были посвящены использованию ЭСП по незарегистрированным показаниям (для «нормализации» уровня гемоглобина с целью улучшения результатов противоопухолевого лечения).[8,9]

Кроме того, по мнению автора редакционной статьи, данное исследование вскрыло и другие существенные организационные недостатки, которые могли отрицательно повлиять и на результаты многих исследований по ЭСП. Если подходы к противоопухолевой терапии достаточно сходны в различных странах, то в отношении сопроводительного лечения этого сказать нельзя. Исследование 20010103 было многонациональным, и 75 % больных, участвовавших в нем, были включены в странах Европы, в т. ч. и Восточной. Лишь 25 % из включенных пациентов получали лечение в США, где ситуация с донорской кровью достаточно благополучна и используются достаточно мягкие критерии для начала заместительных гемотрансфузий. В странах же Западной, а тем более, Восточной Европы, где наблюдается дефицит донорской крови, либо существуют гораздо более жесткие критерии для проведения трансфузий, либо, несмотря на либеральные критерии, они далеко не всегда реализуются на практике[10] Так, в исследовании 20010103, из 75 больных, которым трансфузии не проводились даже при уровне гемоглобина менее 80 г/л, 95 % были из стран Восточной Европы. А это ставит ряд вопросов в отношении возможности достижения основных целей исследования (снижение частоты трансфузий и сохранение качества жизни), особенно в случае, если истинные различия в эффективности не столь велики. Например, если бы в исследовании принимали участие только американские центры, то было бы проще доказать снижение потребности в трансфузиях, т. к. в условиях либеральной трансфузионной политики больные контрольной группы получали бы переливания крови значительно чаще, чем в Европе. С другой стороны, при имеющейся в США возможности проведения трансфузий при незначительной (по Российским понятиям) анемии, вероятность показать улучшение качества жизни у больных, получающих ЭСП, гораздо меньше (т. к. при начале трансфузий на более высоких цифрах гемоглобина качество жизни больных в контрольной группе должно страдать меньше). И наоборот, при жестком ограничении показаний к трансфузиям, характерном для стран Восточной Европы, труднее показать различия в их частоте между контрольной и основной группой, а вот качество жизни между ними может различаться значительно. Возможно, в данном исследовании, как и во многих других, различия в трансфузионной политике между странами, принимавшими в них участие, нивелировали имевшийся выигрыш от назначения ЭСП. К сожалению, как показывает анализ, подобная ситуация нередка в случае, если в исследованиях принимают участие страны, разделенные океаном.[11,12] Подобные наблюдения наталкивают на мысль о том, что, возможно, целесообразно проведение не многонациональных, а многоцентровых, но в пределах одной страны исследований по применению ЭСП.

Трудно не согласиться с автором цитируемой редакционной статьи в утверждении о том, что если бы результаты исследования 20010103 появились несколько лет назад, в «золотую эру» ЭСП, то, скорее всего, они были бы поставлены под сомнение из-за проблем в дизайне и выполнении исследования. При этом вопрос об использовании ЭСП у пациентов, не получавших химиотерапию, остался бы открытым с заключением о том, что ЭСП незначительно уменьшали потребность в трансфузиях и не влияли на выживаемость больных в данной группе. Но результаты этого исследования были опубликованы тогда, когда уже накопился некоторый объем данных, позволяющих заподозрить возможное неблагоприятное влияние ЭСП на выживаемость онкологических больных.[13,14] В связи с этим результаты данного исследования были восприняты более чем серьезно и послужили поводом для принятия кардинального решения, во всяком случае, до получения подтверждающих или опровергающих данных более высокой степени доказательности. При этом следует помнить, что несмотря на ранние рекомендации международных организаций, использование ЭСП у пациентов, не получавших химиотерапии, никогда не было официально зарегистрированным (во всяком случае, в США) показанием к назначению, хотя ЭСП и применялись с этой целью и даже оплачивались страховыми компаниями.

Наиболее трудным практическим вопросом в отношении ограничения использования ЭСП у пациентов, не получающих химиотерапии, является вопрос о том, как выделить эту категорию пациентов в рутинной практике. Лечение опухоли часто представляет собой прерывистый процесс, с интервалами, обусловленными достижением максимально возможной ремиссии или токсичностью. Как поступать в случае, если противоопухолевое лечение приостановлено, а анемия сохраняется? Маловероятно, что в этих ситуациях сохраняющаяся анемия, хотя бы частично, не является следствием проведенного лечения. Поэтому, например, даже в наиболее свежих рекомендациях NCCN от 2009 г. предусматривается, что введение ЭСП в подобных ситуациях может быть продолжено до разрешения анемии. С другой стороны, как поступить, если у пациента анемия имеется исходно — перед началом лечения (т. е. опухоль-ассоциированная анемия), од-

нако ему планируется проведение цитостатической терапии? С одной стороны, проведение химиотерапии может привести к достижению противоопухолевого эффекта и устранению анемии, однако с другой — еще больше усугубить ситуацию за счет подавления эритропоэза. Как должна расцениваться исходно опухоль-ассоциированная анемия, которая сохраняется на фоне лечения: как опухоль-ассоциированная, как вызванная лечением или как обусловленная обеими причинами? Опубликованные исследования до настоящего времени дают мало информации для принятия решения о назначении или неназначении ЭСП в подобных клинических ситуациях.

Другой практической проблемой является то, что само по себе противоопухолевое лечение изменилось со времени проведения базовых исследований по ЭСП, многие из которых легли в основу рекомендаций и инструкций. В 1980–1990 гг. большинство пациентов получали «классическую» цитостатическую терапию, в то время как сейчас активно используются противоопухолевые препараты с принципиально другим механизмом действия и, соответственно, с другим путем воздействия на эритропоэз (ингибиторы тирозинкиназ, моноклональные антитела, антигормоны и т. д.). Многие из них уже стали основным методом лечения некоторых злокачественных опухолей (в комбинации с химиотерапией или без таковой). Как показывает практика, многие из этих препаратов способны вызывать анемию. Например, около 90 % больных со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта (GIST) имеют анемию на фоне терапии иматинибом, причем примерно у 10 % из них анемия III–IV степени выраженности.[15] Сунитиниб при почечноклеточном раке вызывает клинически значимую анемию у 26 % больных, а при использовании темсиролимуса анемия III–IV степени наблюдается у 9 % больных.[16,17] В связи с этим возникает вопрос: является ли анемия, развивающаяся на фоне лечения этими препаратами, аналогичной таковой, наблюдаемой на фоне «классической» химиотерапии, т. к. с традиционной точки зрения эти препараты не являются цитотоксическими и миелотоксическими. На настоящий момент исследований, посвященных вопросам эффективности и безопасности использования ЭСП у пациентов, получающих подобное лечение, нет. Это не значит, что применение ЭСП на фоне терапии новыми противоопухолевыми препаратами опасно или безопасно (эффективно или неэффективно), — просто мы не располагаем подобной информацией.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСП У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗОМ, У КОТОРЫХ АНЕМИЯ РАЗВИЛАСЬ ЕЩЕ ДО НАЧАЛА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ (ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННАЯ АНЕМИЯ)

Как было сказано выше, вопрос о назначении ЭСП пациентам, исходно имеющим опухоль-ассоциированную анемию, которым планируется проведение цитостатической терапии, весьма сложный. В подобной ситуации существует некоторое различие в рекомендованных подходах к назначению ЭСП пациентам с солидными опухолями и гемобластозом. При солидных опухолях формального подтверждения того, что анемия обусловлена проводимым лечением, не требуется. Хотя в рекомендациях ASCO/ASH сказано, что показанием к применению ЭСП является «анемия, ассоциированная с химиотерапией», при солидных опухолях противопоказанием к их назначению является лишь «отсутствие одновременно проводимой химиотерапии». Таким образом, формально возможно назначение ЭСП пациентам, которые имели исходную опухоль-ассоциированную анемию, сразу после того, как они начали получать противоопухолевое лечение. Для больных же с гемобластозом в рекомендациях ASCO/ASH отдельно оговаривается, что «врачам, проводящим лечение больных с ММ, НХЛ или ХЛЛ, перед рассмотрением вопроса о назначении ЭСП рекомендуется начать химиотерапию и/или терапию кортикостероидами и оценить изменение уровня гемоглобина на фоне сокращения проявлений основного заболевания. В случае если увеличения уровня гемоглобина после назначения химиотерапии не происходит, пациентам с ММ, НХЛ или ХЛЛ может быть назначен эритропоэтин или дарбэпоэтин в соответствии с вышеприведенными рекомендациями... Трансфузии донорских эритроцитов также являются терапевтической опцией». Таким образом, в отличие от солидных опухолей при гемобластозах рекомендуется все же убедиться, что анемия неустранима путем проведения эффективного противоопухолевого лечения, и лишь затем задумываться о назначении ЭСП. Объяснения этого различия в рекомендациях не приведены, однако можно предположить, что при их составлении авторы исходили из возможности более быстрого достижения противоопухолевого эффекта при гемобластозах, а также из того, что при гемобластозе опухоль-ассоциированные причины анемии, «уходящие» вместе с опухолью, встречаются чаще. Учитывая рекомендательный, но не императивный характер данного пункта, врачу, скорее всего, необходимо самостоятельно оценивать вероятность того, что анемия разрешится на фоне противоопухолевого лечения или, наоборот, усугубится вследствие его миелотоксичности. Исходя из личного опыта, придется выбирать и интервал времени, необходимый для оценки эффекта противоопухолевого лечения в отношении анемии.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСП С ЦЕЛЬЮ, ОТЛИЧНОЙ ОТ ДОСТИЖЕНИЯ НЕЗАВИСИМОСТИ ОТ ТРАНСФУЗИЙ ИЛИ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

В настоящее время понятно, что само по себе увеличение уровня гемоглобина не может быть целью назначение ЭСП, т. к. уровень гемоглобина — лишь лабораторный показатель, безразличный для пациента. Согласно международным рекомендациям, целью применения ЭСП является снижение потребности в трансфузиях и улучшение (сохранение) качества жизни, хотя последнее и не включено в официальные инструкции. В то же время использование препаратов по незарегистрированным показаниям (так называемое off-label) достаточно распространено в медицинской практике. Подобный подход достаточно широко применялся и в отношении ЭСП (например, как было сказано выше, использование ЭСП у пациентов, не получающих противоопухолевого лечения). Другим экспериментальным показанием к назначению ЭСП являлось использование их с целью «коррекции неблагоприятного влияния анемии на результаты лечения и выживаемость». Мы считаем необходимым предостеречь коллег от попыток подобного подхода вне рамок клинических исследований, т. к. существующие в настоящее время данные свидетельствуют о его небезопасности.

Не так давно во многих публикациях и докладах весьма часто освещался вопрос о том, что анемия ухудшает прогноз при многих злокачественных опухолях. При этом приводились данные лабораторных и ретроспективных клинических исследований о том, что наличие анемии и, соответственно, гипоксии может стимулировать ангиогенез, увеличивать злокачественный потенциал опухоли, снижать чувствительность опухоли к цитостатикам и т. д. Это косвенно подтверждалось и хорошо известными данными о том, что наличие анемии является неблагоприятным фактором, в ряде случае даже включаемым в прогностические модели или критерии

стадирования (например, при ХЛЛ, раке почки или лимфомах). В связи с этим ряд исследователей пришли к выводу, что коррекция анемии может повысить чувствительность опухоли к лечению или даже изменить течение заболевания. Для коррекции анемии предлагалось использовать ЭСП, а в качестве ориентира для коррекции — нормальный или повышенный уровень гемоглобина. К сожалению, подобные исследования принесли, в основном, отрицательный результат. Пациенты, получавшие ЭСП с данной целью и до данного целевого уровня гемоглобина, имели худшую выживаемость. Так, в цитируемом выше рандомизированном исследовании III фазы ENHANCE[6] ЭСП (эритропоэтин бета) или плацебо назначались до и одновременно с куративной радиотерапией, проводимой больным раком головы и шеи, имеющим уровень гемоглобина менее 120 г/л (для женщин) и менее 130 г/л (для мужчин). Предполагалось, что увеличение содержания гемоглобина выше этих цифр приведет к улучшению результатов лечения за счет снижения гипоксии опухоли и повышения ее чувствительности к лучевой терапии.

Первичной целью исследования являлась выживаемость без локального прогрессирования. Более 80 % больных, получавших ЭСП, достигли нормального или повышенного уровня гемоглобина (по сравнению с 15 % в группе плацебо), однако выживаемость больных, получавших ЭСП с данной целью, оказалась статистически значимо хуже (относительный риск (ОР) локорегионарного прогрессирования 1,62; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,22–2,14; $p = 0{,}0008$). Второе исследование — BEST[7] предусматривало поддержание нормального (> 130 г/л) уровня гемоглобина у больных метастатическим раком молочной железы, получавших химиотерапию, с помощью эритропоэтина альфа. Это рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было остановлено досрочно, т. к. при промежуточном анализе было выявлено, что пациентки, получавшие ЭСП, имели худшую 1-летнюю общую выживаемость (70 *vs* 76 % в группе плацебо; $p = 0{,}01$). При этом, правда, необходимо отметить, что причина снижения выживаемости не была выявлена, т. к. частота достижения противоопухолевого эффекта и выживаемость без прогрессирования между группами не различались, а при дальнейшем наблюдении за больными различия в выживаемости нивелировались.

Однако во многом благодаря этим исследованиям пришло понимание необходимости изменения целевого уровня гемоглобина, т. е. уровня к которому нужно стремиться, назначая ЭСП (или, точнее, уровня, который не рекомендовано превышать). В настоящий момент нормализация уровня гемоглобина (т. е. достижение нормального для здорового человека показателя) не является целью терапии ЭСП. Согласно рекомендациям ASCO/ASH, целевой уровень гемоглобина составляет 120 г/л, согласно рекомендациям EORTC — 120–130 г/л (в зависимости от симптомов анемии). FDA и NCCN вообще предлагают отказаться от понятия целевой уровень и использовать ЭСП «для поддержания минимально необходимого уровня гемоглобина, позволяющего избежать трансфузий (но не более 120 г/л)». Однако необходимо понимать, что последние рекомендации предусматривают американские показания к проведению трансфузий, т. е. проведение заместительных гемотрансфузий у пациентов с «начальными» симптомами анемии (обычно при гемоглобине 90–100 г/л)[18], а не российские реалии, при которых проведение трансфузий онкологическим больным возможно лишь при критическом снижении уровня гемоглобина.

Второе открытием, которое можно было сделать из данного наблюдения, — это необходимость тщательно взвешивать получаемую информацию. Многократно слушая и читая о том, что анемия ухудшает прогноз и поэтому, возможно, ее коррекция позволит улучшить результаты лечения, практически никто из нас не задавал себе вопрос: а является ли анемия причиной ухудшения прогноза или просто его признаком? Почему у одних пациентов с одним и тем же заболеванием анемия возникает, а у других — нет? Так, может быть, анемия просто чаще развивается у пациентов, имеющих более агрессивную опухоль, в большей степени влияющую на организм? В таком случае, разумеется, устранять анемию и добиваться нормализации уровня гемоглобина с целью улучшить результаты лечения основного заболевания бессмысленно. Аналогичные попытки представить признак в качестве причины делались неоднократно. Так, например, достаточно часто приходится встречаться с упоминанием о том, что трансфузии эритроцитов могут приводить к ухудшению результатов лечения. Возможно, это и так, поскольку для этого есть теоретические и лабораторные предпосылки (иммуномосупрессивный эффект гемотрансфузий). Однако это не может считаться доказанным до тех пор, пока не будут проведены рандомизированные исследования, сравнивающие выживаемость больных, которым в аналогичной ситуации проводятся или не проводятся заместительные гемотрансфузии. Попытки показать, что больные, которым потребовались трансфузии, живут хуже, чем те, которым трансфузии не понадобились, в ретроспективных нерандомизированных исследованиях должны встречаться с тем же вопросом: почему? Почему одним больным трансфузии понадобились, а другим — нет? Значит, несмотря на заключение авторов исследований о равенстве групп и т. д., эти больные все же чем-то различались. Может быть, именно это, а не сам факт проведения трансфузии и является причиной различий в выживаемости.

Таким образом, каковы бы ни были теоретические предпосылки, на настоящее время вне рамок клинических исследований оправданной целью назначения ЭСП является снижение потребности в гемотрансфузиях и улучшение (сохранение) качества жизни больных. Целевой уровень гемоглобина при этом должен составлять не более 120 г/л.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСП У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОИДНЫМИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Данный вопрос практически не освещен в литературе, т. к. больные с миелоидными опухолями исключались из большинства исследований по применению ЭСП, исходя из опасений, что ЭСП могут стимулировать подобные опухоли, зачастую несущие рецепторы эритропоэтина. В связи с этим эффективность и безопасность ЭСП у пациентов с миелоидными опухолями не изучены и их применение не рекомендовано.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСП У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДОЛЖНО ОСУЩЕСТВЛЯТЬСЯ С ОСОБОЙ ОСТОРОЖНОСТЬЮ

В настоящее время считается доказанным, что применение ЭСП приводит к увеличению риска тромбоэмболических осложнений, что основывается на данных нескольких метаанализов ранее проведенных исследований.[19,20] Однако при интерпретации и клинической адаптации результатов этих метаанализов нужно принимать во внимание ряд фактов. Во-первых, во всех исследованиях, включенных в эти метаанализы, оценка тромбоэмболических осложнений (ТЭО) не являлась первичной и даже вторичной целью и все данные были получены при ретроспективном анализе. Во-вторых, при анализе использовались достаточно широкие критерии для определения понятия тромбоэмболические осложнения,

которые в подавляющем большинстве случаев выделялись тоже ретроспективно. Под ТЭО понимались не только угрожающие жизни ситуации, такие как тромбоэмболии легочной артерии или инфаркты/инсульты, но и тромбозы или преходящие нарушения кровообращения. Лишь в двух исследованиях определение данного типа осложнений рассматривалось проспективно.[21,22] Эти проблемы отражаются и самими авторами метаанализов. Необходимо обращать внимание на то, какова была абсолютная частота встречаемости ТЭО в группах, получавших и не получавших ЭСП. В метаанализах сообщается относительное увеличение частоты, описываемое показателем относительный риск (ОР). Данный показатель отражает соотношение между частотой наступления неблагоприятного события (в данном случае — ТЭО) в сравниваемых группах. Согласно данным метаанализов, ОР составляет 1,57–1,67, что свидетельствует о повышении риска ТЭО более чем в 1,5 раза. Однако абсолютные различия выглядят не столь впечатляющими, хотя и подтверждают относительное повышение риска. Так, в метаанализе Bohlius и соавт.[17] из 3728 больных, получавших ЭСП, ТЭО развились у 229 (6,14 %), в то время как в группе, не получавшей ЭСП, — у 118 (3,88 %) из 3041. Таким образом, в группе, получавшей ЭСП, дополнительно было отмечено 2,26 % случаев ТЭО.

Особо необходимо отметить (и это отражено в рекомендациях ASCO/ASH), что риск развития ТЭО у больных, получающих ЭСП, зависит от «базового» риска ТЭО в исследуемой популяции (частота развития ТЭО в группе плацебо). При исходном риске развития ТЭО 2 % (т. е. в популяции больных, у которых риск развития ТЭО без дополнительного применения ЭСП составляет 2 %) для получения одного дополнительного случая ТЭО лечение с использованием ЭСП должно быть проведено 75 больным (number needed to harm — 74,63). В случае же если базовый риск ТЭО в популяции составляет, например, 20 %, то данный показатель будет равен всего 7,5. Это обозначает, что шанс на развитие ТЭО в качестве осложнения лечения ЭСП значительно выше у пациентов, имеющих исходно повышенный риск возникновения тромботических осложнений. Практически аналогичные данные были получены и при анализе результатов исследований, в которых участвовали только больные, получавшие ЭСП одновременно с химиотерапией.[23] Все это привело к тому, что существующие в настоящее время рекомендации обращают внимание на риск возникновение ТЭО у больных, получающих ЭСП. Данное предостережение включено и в инструкции к препаратам. Особое внимание рекомендуется уделять пациентам, исходно имеющим повышенный риск ТЭО, при принятии решения о назначении ЭСП которым соотношение польза/риск должно оцениваться с особой тщательностью. К сожалению, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют однозначно выделить группу пациентов, которым назначение ЭСП абсолютно не показано в связи с крайне высоким риском ТЭО. Нет сведений и о том, что профилактическое использование антикоагулянтов может снизить риск развития ТЭО у больных, получающих ЭСП (т. е. нет данных исследований подтверждающих или опровергающих данное утверждение).

В качестве примера рекомендаций, касающихся риска развития ТЭО, можно привести заключение экспертов ASCO/ASH: «Лечащий врач должен тщательно взвесить риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов, которым планируется назначение эритропоэтина или дарбэпоэтина. Рандомизированные клинические исследования и систематизированные обзоры доступных рандомизированных исследований показывают увеличение риска ТЭО у пациентов, получающих эритропоэтины или дарбэпоэтин. Специфические факторы риска развития ТЭО не были определены в данных исследованиях, в связи с чем врачи должны назначать данные препараты с осторожностью и по оправданным показаниям. Установленные общие факторы риска развития ТЭО включают наличие тромбозов в анамнезе, хирургические вмешательства, длительный период иммобилизации или ограничения активности (иммобилизации). Больные множественной миеломой, получающие лечение талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином или кортикостероидами, имеют повышенный риск развития ТЭО. В настоящее время нет данных о том, что конкурентное использование антикоагулянтов может снижать риск развития ТЭО». Кроме того, во многих других разделах рекомендаций ASCO/ASH, в которых идет речь о назначении ЭСП в спорных ситуациях (назначение при исходном содержании гемоглобина более 100 г/л, но менее 120 г/л; эскалация дозы ЭСП при недостаточном увеличении уровня гемоглобина; минимизация использования ЭСП при устранимых причинах анемии и т. д.), особо отмечается, что принятие подобного решения является наиболее ответственным при наличии у пациента повышенного риска развития ТЭО.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСП У ПАЦИЕНТОВ, ЦЕЛЬЮ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У КОТОРЫХ ЯВЛЯЕТСЯ ИЗЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время данный вопрос является наиболее спорным и одновременно, как нам кажется, наиболее важным. Разумеется, улучшение качества жизни и снижение потребности в трансфузиях — клинически важная цель, однако ее достижение не оправдано в случае, если за это приходится платить уменьшением длительности жизни (т. е. снижением выживаемости).

Как уже говорилось выше, достаточно долго обсуждался вопрос о том, что увеличение уровня гемоглобина с помощью ЭСП может привести к улучшению результатов противоопухолевого лечения. И именно эти предположения обусловили проведение исследований, в которых стали оцениваться не только основные цели назначения ЭСП, но и выживаемость. Изначально выживаемость не была основной целью исследований (в связи с чем группы не балансировались по прогностическим признакам), а в некоторых наблюдениях даже отмечался тренд к улучшению выживаемости больных, получавших ЭСП.[24,25] Однако в ряде испытаний были получены и противоположные результаты. К настоящему времени опубликованы данные 6 исследований, показавших уменьшение общей выживаемости и/или выживаемости без локорегионарного прогрессирования опухоли у больных, получавших ЭСП.[26-31] Еще 2 исследования, продемонстрировавшие уменьшение выживаемости, до настоящего времени не опубликованы, однако их результаты были представлены в FDA и доступны в электронном виде на сайте этой организации.[32] Во всех этих исследованиях оценка выживаемости являлась первичной или вторичной целью. Однако во всех из них критерии включения (отсутствие одновременного проведения химиотерапии) и/или алгоритм и цели терапии (целевой уровень гемоглобина более 130 г/л) отличались от рекомендованных в настоящее время. Во многом именно благодаря этим работам и были выработаны ограничения к использованию ЭСП (необходимость одновременного проведения химиотерапии, снижение целевого уровня гемоглобина до 120 г/л).

Данные этих исследований послужили поводом для настороженности в отношении безопасности использования ЭСП у онкологических пациентов, но при этом оставили ряд нерешенных вопросов, не позволивших выработать однозначные рекомендации. Прежде всего, существует

большое число исследований, не показавших ухудшения выживаемости больных, получавших ЭСП, а многие из «отрицательных» исследований имели ряд методологических проблем (о чем частично было сказано выше) или были остановлены досрочно и при последующем анализе различия в выживаемости уже не выявлялись. Неясным остался вопрос о причине возможного снижения выживаемости у пациентов, получающих ЭСП. Несмотря на то что предположительными причинами являются возможность стимуляции прогрессии опухоли (за счет воздействия на рецепторы эритропоэтина, обнаруживаемые на некоторых опухолевых клетках)[33-37] и/или последствие увеличения частоты ТЭО, однозначных доказательств этого нет.

В попытке оценить ситуацию с влиянием ЭСП на выживаемость, а также выделить факторы, предсказывающие возможность неблагоприятного воздействия ЭСП на этот показатель, было проведено несколько метаанализов.[17,18,38] В метаанализе C. Bennett и соавт., включившем индивидуальные данные 13611 больных из 51 исследования, было показано, что использование ЭСП сопровождается незначительным, но статистически значимым увеличением относительного риска смерти при анализе всей популяции больных (ОР 1,10; 95% ДИ 1,01–1,20; $p = 0,03$). При анализе по подгруппам (в зависимости от проведения химиотерапии одновременно с назначением ЭСП) различия имели большую магнитуду и пограничную статистическую значимость у больных, получавших ЭСП в связи с опухоль-ассоциированной анемией (ОР 1,29; 95% ДИ 1,00–1,67; $p = 0,05$). У больных, получавших одновременно с ЭСП противоопухолевое лечение, различия были статистически незначимыми (ОР 1,09; 95% ДИ 0,99–1,19), хотя тест на гетерогенность и не выявил влияния назначения или неназначения химиотерапии на данный показатель ($\chi^2 = 1,99$; $I^2 = 21,1$ %; $p = 0,16$). Аналогичные данные были получены и в метаанализе J. Bohlius и соавт., включившем данные 13 933 пациентов. Относительный риск смерти во всей популяции больных составил 1,06 (95% ДИ 1,00–1,12; $p = 0,005$), в группе пациентов, получавших противоопухолевую терапию, — 1,04 (95% ДИ 0,97–1,11; $p = 0,26$).

Таким образом, данные обоих метаанализов свидетельствовали о незначительном в абсолютном исчислении, но возможном повышении риска смерти больных, получавших ЭСП. В связи с этим регуляторные органы США и ЕС (FDA и EMEA соответственно) приняли решение о том, что назначение ЭСП пациентам, «целью противоопухолевой терапии у которых является излечение», не показано до получения однозначных данных, подтверждающих или опровергающих эти результаты. Несмотря на то что ни EORTC, ни ASCO/ASH до настоящего времени не сочли необходимым внести подобные изменения в свои рекомендации, данное предупреждение вошло в официальные инструкции для всех ЭСП, применяемых на территории США.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, несмотря на то что ЭСП используются у онкологических и онкогематологических пациентов уже достаточно давно, мы не можем однозначно ответить на ряд клинически значимых вопросов. При анализе проведенных исследований, рекомендаций и т. д. оказывается, что часть вопросов стала задаваться лишь совсем недавно, а многие, казалось бы, очевидные ответы на некоторые вопросы, к сожалению, в настоящее время выглядят более чем спорно, т. к. изменились условия, в которых применяются ЭСП (контингент больных, виды противоопухолевой терапии). В связи с этим, как это не странно звучит в эпоху доказательной медицины, во многих ситуациях врачам остается исходить лишь из здравого смысла и клинического опыта. Это признают даже самые ярые сторонники доказательной медицины и всеобщей регламентации проводимого лечения, такие как ASCO, ASH, FDA и EMEA, о чем свидетельствует неоднозначность многих формулировок. Слишком часто в рекомендациях или даже инструкциях встречается слово «может» вместо «должен» или «приводит», «не показано» — вместо «противопоказано» или «запрещено». Наиболее показательным, с нашей точки зрения, является «расшифровка» ограничения использования ЭСП у пациентов, ожидаемой целью терапии у которых является излечение, данная экспертами FDA.[16] Текст данного ограничения звучит так: «ЭСП более не показаны пациентам, ожидаемым результатом противоопухолевой терапии у которых является излечение». Однако данное к нему пояснение следующее: «Когда мы говорим, что препарат не показан, это не одно и то же, что препарат противопоказан или запрещен для применения по данному показанию. Противопоказание должно использоваться в случае, если риск доказано превосходит пользу от назначения. В случае, если мы употребляем «не показан», под этим следует понимать, что благоприятное соотношение риск/польза не подтверждено».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На что же опираться врачу, принимая решение о назначении ЭСП у конкретного пациента? Повторим еще раз: в настоящее время — на здравый смысл и личный опыт, разумеется, принимая во внимание международные рекомендации и данные приведенных исследований. Как нам кажется, прежде всего необходимо выявить и, при возможности, воздействовать на устранимые причины анемии, что позволит избежать ненужного пациенту назначения не только ЭСП, но и трансфузий. Затем, оценить риск развития ТЭО и выигрыш от применения ЭСП с целью снизить потребности в трансфузиях и повысить качество жизни пациентов. В случае, если риск ТЭО значительно повышен, предпочтение следует отдать заместительным гемотрансфузиям, особенно если есть возможность их проведения не только по витальным показаниям. Далее необходимо оценить перспективы противоопухолевого лечения. В случае, если речь идет о потенциально курабельном больном или даже о больном, имеющем перспективы длительной выживаемости (например, пациенты с ХЛЛ, индолентными НХЛ или ММ, ранее не получавшие лечения), с нашей точки зрения, вопрос должен решаться в зависимости от продолжительности предстоящего противоопухолевого лечения (и, соответственно, длительности анемии) и доступности компонентов крови. В случае, если предстоящее лечение относительно непродолжительно и существует возможность проведения заместительных гемотрансфузий для поддержания адекватного уровня гемоглобина, то выбор, как нам кажется, должен быть в пользу отказа от назначения ЭСП. При несоблюдении этих условий решение должно приниматься индивидуально, после информирования пациента о возможных пользе и риске применения ЭСП или трансфузий.

Кроме того, с нашей точки зрения, крайне важным и обоснованным является проведение исследований в области применения ЭСП с включением пациентов только из РФ. Это позволило бы оценить эффективность и безопасность этих препаратов с учетом отечественных стандартов проведения заместительных гемотрансфузий, до настоящего времени являющихся единственной альтернативой ЭСП у онкологических больных с анемией, неустранимой другими способами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rizzo J. D., Somerfield M. R., Hagerty K. L.* et al. Use of Epoetin and Darbepoetin in Patients with Cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/ American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 132–49.

2. *Bokemeyer C., Aapro M. S., Courdi A.* et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur. J. Cancer 2007; 43: 258–70.

3. *Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P.* The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur. J. Cancer 2004 Oct; 40(15): 2293–306.

4. *Rizzo J. D., Lichtin A. E., Woolf S. H.* et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 4083–107.

5. *Bokemeyer C., Aapro M. S., Courdi A.* et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur. J. Cancer 2004 Oct; 40(15): 2201–16.

6. *Smith R. E. Jr., Aapro M., Ludwig H.* et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 1040–50.

7. *Steensma D. P.* Is Anemia of Cancer Different From Chemotherapy-Induced Anemia? J. Clin. Oncol. 2008 Mar; 26: 1022–4.

8. *Henke M., Laszig R., Rube C.* et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362: 1255–60.

9. *Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M.* et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 5960–72.

10. *Rouger P.* Blood transfusion in Europe: The white book 2005. Paris: Elsevier, 2005; 250.

11. *Kolata G.* Companies facing ethical issue as drugs are tested overseas. The New York Times, March 5, 2004, pp A1, A15.

12. *Rowland C.* Clinical trials seen shifting overseas. Int. J. Health Serv. 2004; 34: 555–6.

13. *Goldberg P.* Study finds more deaths on Aranesp arm in cancer anemia study, no benefit seen. Cancer Lett. 2007; 33: 1.

14. *Crawford J.* Erythropoietin: High profile, high scrutiny. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 1021–3.

15. *Duffaud F., Lecesne A., Ray-Coquard I.* et al. Erythropoietin for anemia treatment of patients with GIST receiving imatinib. J. Clin. Oncol. 2004; 22 (suppl., abstr.).

16. *Motzer R. J., Rini B. I., Bukowski R. M.* et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006; 295: 2516–24.

17. *Atkins M. B., Hidalgo M., Stadler W. M.* et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinaseinhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 909–18.

18. *Hagerty K.* Continued Regulatory Actions Affecting the Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents. J. Oncol. Pract. 2008; 4(6): 267–70.

19. *Bennett C. L., Silver S. M., Djulbegovic B.* et al. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. JAMA 2008; 299(8): 914–24.

20. *Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J.* et al. Erythropoietin or darbepetin for patients with cancer (review). The Cochrane Library Issue 2, 2007.

21. *ten Bokkel Huinink W. W., de Swart C. A., van Toorn D. W.* et al. Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. Med. Oncol. 1998; 15: 174–82.

22. *Thatcher N., De Campos E. S., Bell D. R.* et al. Epoetin alpha prevents anaemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer. Br. J. Cancer 1999; 80: 396–402.

23. *Seidenfeld J., Piper M., Bohlius J.* et al. Comparative Effectiveness of Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 3. (Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0026.) Agency for Healthcare Research and Quality, 2006. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm

24. *Littlewood T. J., Bajetta E., Nortier J. W., Vercammen E., Rapoport B.* Effects of epoetin alfa on hematologicparameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Clin. Oncol. 2001; 19(11): 2865–74.

25. *Dammacco F., Castoldi G., Rodjer S.* Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2001; 113(1): 172–9.

26. *Henke M., Laszig R., Rube C.* et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362(9392): 1255–60.

27. *Hedenus M., Adriansson M., San Miguel J.* et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br. J. Haematol. 2003; 122(3): 394–403.

28. *Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M.* et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. J. Clin. Oncol. 2005; 23(25): 5960–72.

29. *Overgaard J., Hoff C., Sand Hansen H.* et al. Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10 rand. abstract Eur. J. Cancer Suppl. 2007; 5(6): 7.

30. *Glaspy J., Smith R., Aapro M.* et al. Results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients not receiving chemotherapy or radiotherapy. Paper presented at: Proceedings from the American Association for Cancer Research Annual Meeting; April 14–28, 2007; Los Angeles, CA.

31. *Wright J. R., Ung Y. C., Julian J. A.* et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. J. Clin. Oncol. 2007; 25(9): 1027–32.

32. US Food and Drug Administration. Press release: FDA receives new data on risks of anemia drugs consistent with previous data on tumor growth and death. http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01769.html. Accessed January 4, 2008.

33. *Henke M., Mattern D., Pepe M.* et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? J. Clin. Oncol. 2006; 24(29): 4708–13.

34. Hardee M. E., Arcasoy M. O., Blackwell K. L., Kirkpatrick J. P., Dewhirst M. W. Erythropoietin biology in cancer. Clin. Cancer Res. 2006; 12(2): 332–9.

35. *Acs G., Acs P., Beckwith S. M.* et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. Cancer Res. 2001; 61(9): 3561–5.

36. *Lai S. Y., Childs E. E., Xi S.* et al. Erythropoietinmediated activation of JAK-STAT signaling contributes to cellular invasion in head and neck squamous cell carcinoma. Oncogene 2005; 24(27): 4442–9.

37. *Kumar S. M., Acs G., Fang D.* et al. Functional erythropoietin autocrine loop in melanoma. Am. J. Pathol. 2005; 166(3): 823–30.

38. *Bohlius J., Brillant C., Clarke M.* et al. Recombinant Human Erythropoiesis Stimulating Agents in Cancer Patients: Individual Patient Data Meta-Analysis on Behalf of the EPO IPD Meta-Analysis Collaborative Group. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: abstract 6.

Еще раз о дефиците витамина B_{12}

Т. Н. Перекатова, М. Н. Остроумова

РЕФЕРАТ

Обследовано 165 амбулаторных больных, у которых отмечалось снижение уровня витамина B_{12} в крови. Дефицит витамина B_{12} встречается гораздо чаще, чем это представлялось ранее. Дефицит витамина B_{12} не является синонимом анемии. Классическая пернициозная анемия составляет не более 13–15 % всех случаев дефицита B_{12} и, скорее всего, является результатом длительного существования этого дефицита, который осложнился гемолизом. Нет четкой корреляции между уровнем витамина B_{12} в крови, наличием анемии и степенью ее тяжести. Больные с B_{12}-дефицитом имеют характерную сопутствующую патологию: аутоиммунные болезни (среди них самой частой является патология щитовидной железы — около 50 % всей патологии данной группы) и болезни, при которых нарушается физиологический обмен витамина B_{12} в организме (заболевания ЖКТ). Холецистэктомия является фактором риска в развитии дефицита витамина B_{12}.

Ключевые слова

витамин B_{12}, анемия, холецистэктомия.

Once more about vitamin B_{12} deficit

T. N. Perekatova, M. N. Ostroumova

SUMMARY

165 out-patients with level of B_{12} in blood below normal variation were examined and their clinical and laboratory parameters were evaluated. The deficit of B_{12} vitamin is a more often common pathology then it was considered before. The deficit of vitamin B_{12} is not the synonym of anemia. A classical pernicious anemia forms not more, then, approximately, 13–15 % of all the cases of vitamin deficit and its result of prolonged vitamin deficit became complicated by hemolytic process. There is no accurate correlation between level of vitamin B_{12} in blood, presence of anemia and degree of its heaviness. Patients with deficit of B_{12} vitamin have typical accompanying and anamnesis pathology: these are diseases coming from disorders of immune system (the main — thyroid disease, making up at least 50 % of that immune disorders) and diseases, breaking physiology B_{12} in organism (gastro-intestinal disturbances). Cholecystectomia is a risk factor in the development of B_{12} vitamin deficit.

Keywords:

vitamin B_{12}, anemia, cholecystectomia.

Town Centre of Consultations and Diagnostics № 1, St-Petersburg

Контакты: perekatova_tanya@mail.ru

Принято в печать: 7 мая 2009 г.

О B_{12} дефицитной анемии, кажется, известно все.

За последние 150 лет выяснены этиология и патогенез и разработана терапия этого заболевания. Полученные данные изложены в зарубежных и отечественных классических руководствах по гематологии, в различных учебных и рекомендательных пособиях. Коротко напомним об основных фактах.

Известно, что первое клиническое описание B_{12}-дефицитной анемии (1849) приписывают Thomas Addison,[1] который для ее обозначения употребил термин «идиопатическая анемия». Понятие «пернициозная анемия» впервые ввел A. Biermer,[2] и этот термин стал широко использоваться для обозначения данной патологии с последней четверти XIX в.

Существуют две клинические формы B_{12}-дефицитной анемии: относительно частый взрослый тип и редкий детский вариант, вероятно наследуемый по аутосомно-рецессивному типу. Не выявлено четкой взаимосвязи между двумя этими формами анемии. Взрослые формы анемии довольно широко распространены в мире, чаще среди североевропейских народов. G. Richard Lee в главе, посвященной мегалобластным анемиям, в руководстве «Wintrobe's Clinical Hematology» (10-е изд., 1998)[3] приводит следующие данные о распространенности пернициозной анемии: заболеваемость в разных странах составляет от 9 до 17 новых случаев на 100 000 населения в год и от 0,13 до 0,2 % больных среди населения в целом. Отмечается увеличение частоты анемии в зависимости от возраста больных. Н. А. Алексеев[4] в 2004 г. публикует следующие данные V. Herbert о распространенности пернициозной анемии: в возрасте от 6 мес. до одного года пернициозная анемия наблюдается у 1 ребенка на 1 млн детей; от 1 до 10 лет — у 1:10 000, 30–40 лет — у 1:5000 и в возрасте 60–70 лет — у 1 на

Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург

200 жителей. Средний возраст больных с B_{12}-дефицитной анемией к моменту установления диагноза составляет около 60 лет, начало заболевания до 30 лет является редкостью. Женщины болеют в 1,4–1,6 раза чаще мужчин.

Клинические наблюдения и развитие патологической анатомии в 60–70-е годы XIX в. позволили обнаружить связь между анемией и наличием у этих больных тяжелого атрофического гастрита. В 1926 г. G. R. Minot и W. P. Murphy[5] опубликовали наблюдения, в которых показали, что данную анемию можно излечить, назначая больному диету, содержащую большое количество сырой печени, и что при этом происходит стимуляция красного ростка костномозгового кроветворения, отражением чего является возникающий ретикулоцитарный криз. Ученик G. R. Minot William Castle[6] экспериментально установил связь между желудочной ахилией и эффективностью употребления сырой печени. Было показано, что причиной заболевания пернициозной анемией является утрата определенного компонента желудочного сока, который был назван внутренним фактором и позднее получил имя W. Castle (фактор Касла). Внутренний фактор (как позднее было установлено, являющийся гликопротеидом), оказался необходимым для всасывания «внешнего фактора», обнаруженного в печени и мясе. Выделенный в последующем из печени витамин B_{12} и оказался этим «внешним фактором». Впервые витамин B_{12} был выделен в 1948 г.,[7,8] но лабораторный синтез его был завершен только к 1973 г., после многолетней работы большого коллектива под руководством Y. C. Woodward.[9,10]

Оказалось, что витамин B_{12} представляет собой сложную молекулу, структура которой напоминает структуру гема в гемоглобине. Он состоит из тетрапиррольного кольца, в центре которого располагается кобальт, а в каждом из пирроловых колец находится собственный радикал, благодаря которому различают **цианокобаламин, гидроксикобаламин**, метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин. Первые два стабильны и используются в клинической практике в качестве лекарственных препаратов, а два последних определяются в тканях, сыворотке крови, они нестабильны и являются коферментами в двух жизненно важных биохимических реакциях:

Метилкобаламин участвует в синтезе метионина. Он является коферментом метионинсинтетазы, катализирующей перенос метильных групп от N-метилтетрагидрофолата к гомоцистеину. При этом образуется метилгомоцистеин, который и называется метионином. При дефиците кобаламина блокируется метаболизм фолатов на этапе образования метилтетрагидрофолата и развивается функциональный дефицит фолатов, приводящий к нарушению синтеза ДНК и появлению мегалобластного кроветворения. Таким образом, анемия при дефиците витамина B_{12} — это, по сути, анемия, обусловленная дефицитом фолиевой кислоты и морфологически их различить невозможно. Однако при дефиците витамина B_{12} развиваются кроме анемии и неврологические нарушения, которые обусловлены пятнистой демиелинизацией серого вещества в головном и спинном мозге и периферических нервах. Точная причина этого процесса пока не установлена. Одним из возможных факторов, обусловливающих демиелинизацию, может быть нарушение синтеза холина и содержащих холин фосфолипидов (лецитин и сфингомиелин) вследствие недостатка активного метионина, возникающего при дефиците витамина B_{12}.

Дезоксиаденозилкобаламин обеспечивает превращение метилмалоновой кислоты (продукт метаболизма жирных кислот) в янтарную кислоту, что также необходимо для оптимального метаболизма миелина в нервных тканях. При дефиците этого кофермента в тканях повышается содержание метилмалонил-КоА и его предшественника — пропионил-КоА. В результате этого, как полагают, в миелиновую оболочку нейронов встраиваются аномальные жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода, что также может быть одной из причин демиелинизации нервных волокон.

Кроме того, уменьшение активности этих двух коферментов витамина B_{12} приводит к увеличению содержания в крови **гомоцистеина** и **метилмалоновой кислоты**. Предполагается, что при дефиците кобаламина увеличиваются оба этих метаболита, а при дефиците фолатов — только гомоцистеин.

Термин «витамин B_{12}» с точки зрения химиков относится только к цианокобаламину, и термины «кобаламин» и «витамин B_{12}» являются взаимозаменяемыми. Цианокобаламин биологически неактивен и используется тканями только после превращения его в коферментные формы.

Витамин B_{12} попадает в организм человека исключительно с белками животного происхождения и не синтезируется в его тканях. Наиболее богаты витамином B_{12} печень, почки, моллюски, раки, крабы, молочные продукты. Суточная потребность в витамине B_{12} у человека составляет 3–7 мкг. При обычном режиме питания в организм поступает 5–15 мкг, а иногда и до 50–100 мкг витамина в сутки. Общее содержание витамина B_{12} в организме человека колеблется от 2 до 5 мг, основная его часть содержится в печени. Поскольку ежедневная потеря витамина B_{12} очень невелика (2–5 мкг), то истинный алиментарный его дефицит встречается крайне редко: только у строгих вегетарианцев и вскормленных их молоком грудных детей. Кстати, если у кормящей матери (даже не вегетарианки) есть хотя бы субклинический дефицит витамина B_{12}, то у ребенка в первые 1–2 года жизни может развиться B_{12}-дефицитная анемия.

Чаще дефицит витамина B_{12} встречается вследствие нарушения физиологических условий обмена витамина в организме человека (уменьшение площади всасывания, нарушение рециркуляции витамина). Однако основной причиной развития дефицита витамина B_{12} у взрослых в настоящее время считается аутоиммунный процесс с образованием антител к париетальным клеткам желудка, и/или к внутреннему фактору Касла, или к самому витамину B_{12}, в результате чего резко уменьшается всасывание витамина B_{12} в желудке и постепенно развивается его дефицит.

При нормальных условиях витамин B_{12} в желудке соединяется с белками кобалофилинами, которые синтезируются эпителиальными клетками слизистой оболочки ЖКТ и слюнными железами. В двенадцатиперстной кишке этот комплекс разрушается, и витамин B_{12} соединяется с гастромукопротеидом (внутренним фактором Касла), который вырабатывается париетальными клетками фундального отдела желудка. Этот процесс лучше происходит в щелочной среде. В подвздошной кишке B_{12} связывается со специфическими рецепторами кишечной стенки. От количества рецепторов в эпителиальных клетках кишки зависит скорость поступления витамина в организм. Далее в крови витамин B_{12} соединяется с транскобаламинами I, II и III (больше с II). Часть витамина B_{12} соединяется с транскобаламином II и доставляется в печень и костный мозг (поступивший в костный мозг используется для кроветворения, поступивший в печень депонируется). Печень является главным депо витамина B_{12} в организме. Следует добавить, что при приеме большой дозы витамина его всасывание может происходить и без внутреннего фактора.

Выделяется витамин B_{12} в основном с желчью и калом. Существует кишечно-печеночный кругооборот витамина B_{12} в организме: примерно $^3/_4$ выделяемого с желчью витамина B_{12} вновь реабсорбируются, а его неактивные аналоги ($^1/_4$)

удаляются. Активные кобаламины и неактивные аналоги секретируются в желчных путях и затем перевариваются в двенадцатиперстной кишке панкреатическими ферментами, далее активные кобаламины реабсорбируются, а неактивные аналоги экскретируются. Если кишечно-печеночный кругооборот прерывается, то нарушается всасывание витамина, что приводит к расходу запасов витамина в организме.

В настоящее время B_{12}-дефицитная анемия успешно лечится введением витамина B_{12} парентерально, и достигнутая ремиссия поддерживается пожизненным введением этого препарата.

B_{12}-дефицитная анемия и дефицит витамина B_{12} до настоящего времени остаются тождественными понятиями для большинства врачей нашей страны, в т. ч. и для гематологов.

В классическом варианте никаких особых сложностей с диагностикой и лечением B_{12}-дефицитной анемии не возникает. Диагноз дефицита витамина B_{12} основывается на сочетании характерной клинической картины и данных лабораторного исследования: панцитопения, обнаруживаемая в крови, макроцитарный характер анемии, мегалобластное кроветворение в костном мозге. До последнего времени достоверными критериями диагноза B_{12}-дефицитной анемии являлись только данные костномозгового кроветворения. Однако появившаяся возможность количественного определения уровня витамина B_{12} в крови позволила диагностировать дефицит витамина B_{12} значительно более простым для больного способом и выявить не только факт недостатка витамина, но и оценить имеющийся дефицит с количественной точки зрения.

В Санкт-Петербургском городском консультативном диагностическом центре № 1 клиническая лаборатория оснащена современным лабораторным оборудованием. Работает японский гематологический анализатор (Sysmex XT-2000j), который позволяет оценить клинический анализ крови по 31 параметру. Биохимические анализаторы ADVIA-1650 (Bayer) и Modular P (Roche) определяют более 40 показателей крови, в т. ч. содержание сывороточного железа, трансферрина, растворимого рецептора трансферрина и др. Содержание витамина B_{12}, фолатов, ферритина в крови определяется на высокочувствительных анализаторах, работающих по принципу иммунохемилюминесценции — Access (Beckman), Elecsys (Roche) и Modular E (Roche). Нормальный уровень витамина B_{12} в крови, определяемый методами, используемыми в лаборатории ГКДЦ № 1, составляет 197–867 пг/мл.

Считается, что для полноценного лабораторного подтверждения дефицита витамина B_{12} необходимо, кроме установления сниженного уровня витамина в крови, дополнительное исследование уровня гомоцистеина (5,4–13,9 мкм/л), метилмалоновой кислоты (73–271 нмл/л), транскобаламина и фолиевой кислоты. В клинической практике определение уровня витамина B_{12} в крови может быть достаточным самостоятельным ориентиром, снижение в крови его уровня ниже нормального можно считать довольно точным критерием нехватки витамина в организме. По данным Майкл Дж. Роуз и Нэнси Берлинер (2000),[11] содержание кобаламина в сыворотке крови обычно точно отражает его запасы в организме и только примерно у 5 % больных клинические, неврологические, морфо-гематологические проявления дефицита витамина B_{12} наблюдаются при его содержании в крови еще в пределах нижней границы нормы. Именно у таких больных для постановки диагноза дефицита B_{12} авторы рекомендуют дополнительно определять содержание гомоцистеина и метаболитов метилмалоновой кислоты в крови. Повышение уровня этих показателей является подтверждением наличия дефицита витамина B_{12}.

За два года работы в нашей лаборатории было проведено более 1600 исследований содержания витамина B_{12} в сыворотке пациентов, наблюдавшихся в поликлинике и стационаре. Из них предметом нашего исследования стала группа больных со снижением показателя витамина B_{12} в крови менее 190 пг/мл (норма 197–867 пг/мл). Оценивались лабораторные данные и наличие сопутствующей соматической патологии в настоящее время и в анамнезе.

Средний возраст больных в нашей группе составил 61,8 года с колебаниями от 27 до 86 лет, из них 85,7 % приходилось на женщин. Сопоставление этих данных с данными мировой статистики показывает, что средний возраст больных нашей группы (61,8 года) примерно соответствует среднему европейско-американскому возрасту больных с B_{12}-дефицитной анемией (60,5 года), в то же время превалирование женщин над мужчинами в нашем исследовании составило 5:1, а не 1,4–1,6:1, как в развитых странах.

Средний уровень витамина B_{12} у наших больных с дефицитом B_{12} составил 119 пг/мл (2–190 пг/мл). В зависимости от уровня снижения содержания витамина B_{12} больных условно можно разделить на группы (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от уровня витамина B_{12}

Степень дефицита	Содержание витамина B_{12}, пг/мл	Число больных, *n* (%)
Легкая	190–151	57 (34,5)
Средняя	150–101	53 (32,0)
Тяжелая	100–51	27 (16,5)
Очень тяжелая	< 50,0	19 (11,5)

Как видно из таблицы, тяжелая степень дефицита витамина B_{12} (< 100 пг/мл) определялся у $^1/_3$ (28 %) наших амбулаторных больных.

Результаты лабораторного обследования больных с дефицитом витамина B_{12} представлены в табл. 2.

Из представленных данных видно, что показатели красной крови (содержание гемоглобина, число эритроцитов, ретикулоцитов, а также расчетные индексы гематологического анализатора) значительно варьировали. На основании показателя гемоглобина все больные были разделены на 4 группы (табл. 3).

Таблица 2. Данные лабораторного обследования больных

Показатель	Среднее значение	Диапазон	Норма	Число исследований
Гемоглобин, г/л	107,9	53,0–165,0	117,0–167,0	165
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,6	1,3–5,3	3,7–5,1	165
Ретикулоциты, %	1,8	0,3–8,1	0,5–1,5	84
MCV, фл	94,5	61,8–136,0	76,0–95,0	165
MCH, пг	31,4	16,2–46,0	27,0–31,0	165
MCHC, г/дл	32,8	23,6–37,5	32,0–38,0	165
RDW-CV, %	16,8	11,6–28,1	11,5–14,5	130
RDW-SD, фл	56,8	38,9–108,0	37,0–54,0	130
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	4,9	2,3–12,9	4,0–8,0	165
Нейтрофилы, %	55,6	26,0–80,0	51,0–77,0	165
Лимфоциты, %	32,3	4,0–63,0	25,0–38,0	165
Эозинофилы, %	2,7	0,0–15,0	1,0–5,0	165
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	238,6	54,0–686,0	170,0–360,0	162
Витамин B_{12}, пг/мл	119,0	190,0–2,0	197,0–866,0	165
Фолиевая кислота, нг/мл	6,2	1,17–12,9	2,1–9,0	27
Железо, мкмоль/л	15,0	0,8–50,9	6,6–30,1	158
Билирубин, мкмоль/л	14,7	10,0–131,0	< 17,1	115
ЛДГ, ЕД/л	708,0	180,0–6709,0	170,0–480,0	84
Гаптоглобин, г/л	0,96	0,01–3,1	0,3–2,0	46

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от уровня гемоглобина

Уровень гемоглобина	Показатель гемоглобина, г/л	Число больных, *n* (%)
Нормальный	> 120	56 (34,0)
Легкое снижение	119–90	77 (47,0)
Снижение средней тяжести	89–70	24 (14,5)
Снижение тяжелой степени	< 70	8 (4,5)

Анализ распределения больных свидетельствует о том, что при выявленном дефиците витамина B_{12} у $^1/_3$ больных содержание гемоглобина было в пределах нормы, у 50 % отмечалось легкое его снижение, у 14,5 % — анемия средней тяжести и только у 4,5 % — анемия была тяжелой. Представленные результаты позволяют полагать, что больные с классической тяжелой B_{12}-дефицитной анемией — это лишь очень небольшая часть пациентов, страдающих от дефицита витамина B_{12} («маленькая вершина большого айсберга»). Вероятно, клинические проявления являются результатом длительно существующего, нераспознанного на протяжении лет и не компенсированного дефицита витамина B_{12}.

Полученные данные послужили основанием для проведения последующего анализа. Были сопоставлены показатели содержания гемоглобина в зависимости от уровня снижения витамина B_{12} (табл. 4).

Таблица 4. Показатели гемоглобина у больных с различным уровнем дефицита витамина B_{12}

Уровень витамина B_{12}	Число больных	Hb > 120 г/л	Hb 119–70 г/л	Hb < 70 г/л
< 100 пг/мл	55	14 (27 %)	35 (62 %)	6 (11 %)
> 100 пг/мл	110	42 (38 %)	66 (60 %)	2 (2 %)
Всего	165	56 (34 %)	101 (61 %)	8 (5 %)
p		< 0,05	> 0,05	< 0,05

Представленные данные позволили установить, что у больных с выраженным дефицитом витамина B_{12} глубокая анемия (гемоглобин менее 70 г/л) наблюдалась достоверно чаще, а нормальный уровень гемоглобина реже, чем в случаях умеренного и легкого дефицита витамина (100–190 пг/мл).

Однако в части случаев выраженный дефицит витамина B_{12} не сопровождался анемией (14 пациентов) или степень снижения гемоглобина была умеренной.[35] Более того, при уровне витамина менее 50 пг/мл у 3 из 16 больных уровень гемоглобина оставался в пределах нормы. При уровне витамина B_{12} 24–30 пг/мл (13 случаев) анемия определялась у всех пациентов, но у 5 — в легкой степени.

Приведенные данные позволяют констатировать, что **дефицит витамина B_{12} не всегда приводит к развитию анемии, степень дефицита витамина далеко не всегда соответствует степени тяжести анемии, дефицит витамина B_{12} не является синонимом анемии**.

Анализ лабораторных данных больных с уровнем витамина B_{12} 140–190 пг/мл показал, что в этих случаях, B_{12}-дефицитной анемии практически не бывает. Причиной снижения гемоглобина у пациентов этой группы является, как правило, дефицит железа.

До настоящего времени остается неясно, почему при одинаковом дефиците витамина B_{12} в крови у одних больных развивается анемия, а у других сохраняется нормальный уровень гемоглобина. И у нас нет единственного ответа на этот вопрос. В попытке разобраться мы выделили для дополнительного анализа 38 больных со значительным дефицитом витамина B_{12} (< 90 пг/мл). Они были разделены на две группы в зависимости от уровня гемоглобина: менее 90 г/л и нормальное содержание.

В 1-ю группу вошло 22 больных, в среднем содержание гемоглобина у них составило 74 г/л, а объем эритроцитов был существенно повышен — 112,7 фл. По сути это были пациенты с характерной клинической картиной B_{12}-дефицитной анемии. Во 2-ю группу вошло 16 человек без анемии (гемоглобин в среднем по группе — 127,7 г/л, MCV — 103,9 фл). Результаты лабораторного обследования больных обеих групп представлены в табл. 5.

Таблица 5. Показатели крови больных с дефицитом витамина B_{12} менее 90 пг/мл

Группа больных	B_{12}, пг/мл	Ретикулоциты, %	Железо, мкмоль/л	Билирубин, мкмоль/л	Гаптоглобин, г/л	ЛДГ, ЕД/л
1-я	48,6	3,78	26,5	29,9	0,39	2216
2-я	59,6	0,9	19,9	13,7	0,95	337,6

Проведенный статистический анализ не выявил существенных различий показателей в обеих группах, за исключением ЛДГ. У больных с анемией активность ЛДГ была достоверно выше ($p < 0,05$). Другие параметры — показатели билирубина, железа, число ретикулоцитов — имели тенденцию к повышению, а уровень гаптоглобина — к снижению у больных 1-й группы по сравнению со 2-й.

Дефицит витамина B_{12}, вызывающий нарушение созревания предшественников эритропоэза в костном мозге и развитие кроветворения по неэффективному типу, является причиной анемии. Можно предположить, что не только сам по себе дефицит витамина B_{12}, но и присоединившийся гемолиз определяют возникновение анемии и скорость ее нарастания. Ведь дефицит витамина B_{12} не является острой ситуацией, а развивается постепенно, в течение многих лет. Вероятно, с какого-то критического уровня снижения содержания витамина в крови (судя по нашим данным, этот пороговый уровень ниже 130–140 пг/мл и, вероятно, относительно индивидуален для каждого) может присоединиться гемолитический компонент, сначала лабораторно неопределяемый (латентный). Длительность этого периода латентного гемолиза у больных может значительно различаться. Уровень гемоглобина может долго оставаться в пределах нормы, несмотря на усугубляющийся дефицит витамина и нарастающий макроцитоз эритроцитов. Кстати, и в нашей группе больных без анемии отмечается выраженный макроцитоз эритроцитов (103,9 фл). Мы предполагаем, что спровоцировать или усилить медленный темп гемолиза, вероятно, может любое интеркуррентное заболевание, операция, травма, да и постепенно нарастающий дефицит витамина — «переход количества в качество». По нашим данным, анемия отмечалась у всех больных при уровне витамина B_{12} в крови менее 24,9 пг/мл, но этот пороговый уровень крайне индивидуален. Нередко больные сами отмечают, что плохо себя чувствуют последние 1–2 мес., 3 года после того, как перенесли простудное заболевание, обострение бронхита, операцию и др. А с ускорением темпа гемолиза развивается классическая картина B_{12}-дефицитной анемии. Известны случаи ремиссии B_{12} дефицитной анемии на фоне терапии кортикостероидами. В подобных случаях не купируется дефицит витамина, но удаляется гемолитическая составляющая анемии.

Объем эритроцитов в определенной степени коррелирует с уровнем витамина B_{12}. На рис. 1 отражена зависимость MCV и показателей витамина B_{12}.

На представленном рисунке видно, что, несмотря на широкую полосу распределения графических точек, отчетливо прослеживается обратно пропорциональная зависимость между показателями витамина B_{12} и размерами эритроцитов: чем ниже содержание уровня витамина B_{12}, тем более выражен макроцитоз эритроцитов.

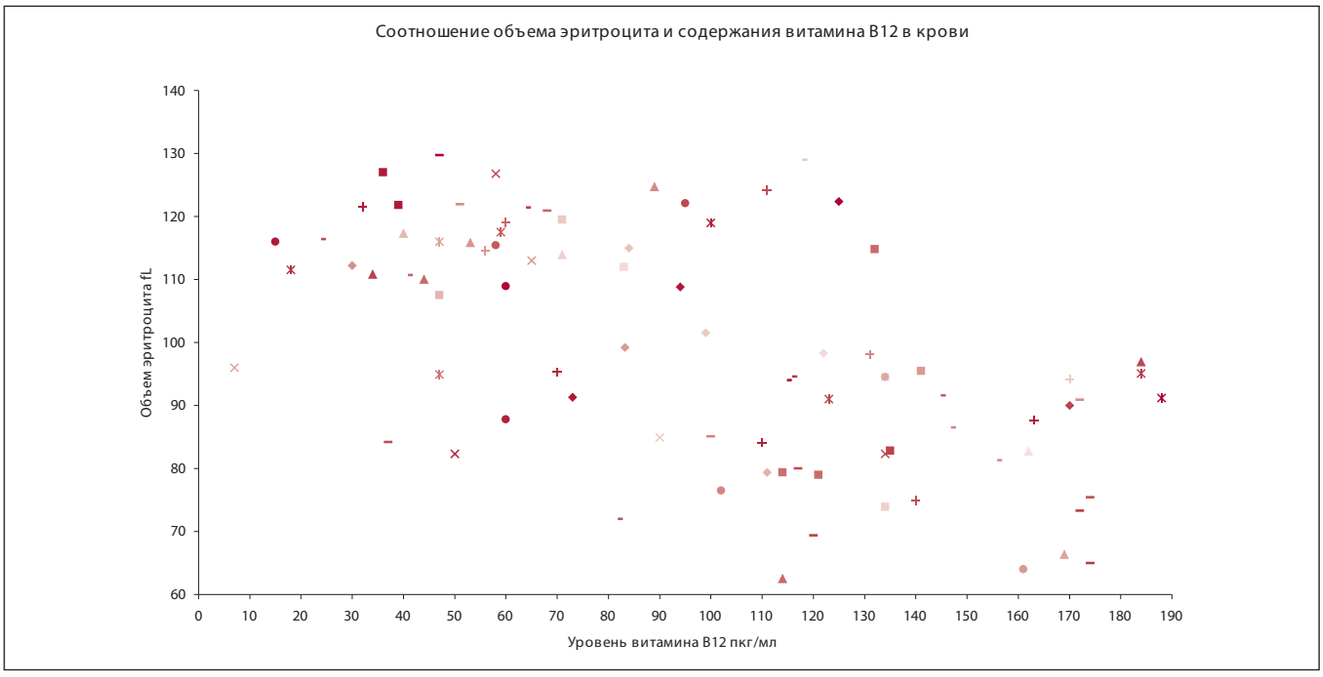

Рис. 1. Распределение больных с различным объемом эритроцитов в зависимости от уровня дефицита витамина B_{12}

Связь между показателями уровня дефицита витамина B_{12} и величиной эритроцитов представлена в табл. 6.

Таблица 6. Показатели объема эритроцитов (MCV) при различных уровнях дефицита витамина B_{12}

Уровень витамина B_{12}, пг/мл	MCV, фл
< 50	112,1 ± 7,6
51–100	108,1 ± 8,7
101–150	93,6 ± 9,8
151–190	79,8 ± 8,1

Как видно из представленных данных, по мере снижения содержания витамина B_{12} нарастает макроцитоз эритроцитов.

В основном макроцитоз эритроцитов отмечался при уровне витамина B_{12} в крови менее 100 пг/мл, в остальных случаях мог определяться нормоцитоз или микроцитоз. В среднем по группе макроцитоз эритроцитов наблюдался у 41,8 % (69), нормоцитоз у 39,2 % (65) и микроцитоз у 19 % (31) больных.

На объем эритроцитов кроме уровня витамина B_{12} влияет также и содержание железа в клетках. При нормальном уровне сывороточного железа выраженный макроцитоз эритроцитов (более 110 фл) отмечался уже при уровне витамина B_{12} в крови 130 пг/мл, в то время как при снижении показателя железа микроцитоз эритроцитов выявлялся даже при выраженном дефиците витамина — 73 пг/мл. Эти данные подчеркивают важность применения автоматических гематологических анализаторов в практической работе, благодаря которым определяется объем эритроцитов и разброс клеток по величине (RDW). Увеличение RDW свидетельствует о наличии фракции нормо- и/или микроцитов.

Таким образом, можно заключить, что макроцитоз эритроцитов является более четким критерием наличия дефицита B_{12}, чем уровень гемоглобина. Нормоцитоз и микроцитоз эритроцитов не исключают наличия дефицита витамина B_{12}, если у больного имеется выраженный дефицит железа.

Показатель числа лейкоцитов в среднем по группе был в пределах нормы и составил $4,9 \times 10^9$/л. Однако нейтропения была выявлена у $^1/_3$ (48) пациентов, из них ниже 3×10^9/л — у 16, ниже $2,5 \times 10^9$/л — у 4.

При анализе зависимости нейтропении от уровня витамина B_{12} в крови отмечено, что относительно чаще (57 % случаев) она встречалась в группе больных с уровнем витамина B_{12} в крови менее 100 пг/мл, по сравнению с остальными больными (18 %). Следует заметить, что у 6 пациентов при нормальных показателях красной крови нейтропения отмечалась на протяжении многих лет и послужила основным поводом для направления на консультацию к гематологу. После проведенной терапии число лейкоцитов нормализовалось.

Среднее число тромбоцитов у больных данной группы было в пределах нормы — 238×10^9/л. Тромбоцитопения отмечалась у $^1/_4$ (26,5 %) пациентов. Относительно чаще тромбоцитопения встречалась при уровне витамина B_{12} в крови менее 100 пг/мл (37,9 %), чем при более высоких показателях (22 %) (табл. 7).

Таблица 7. Частота случаев цитопении у больных с разным уровнем витамина B_{12}

Показатель	Витами B_{12} < 100 пг/мл	Витамин B_{12} > 100 пг/мл
Нейтропения	57 %	19 %
Тромбоцитопения	37,9 %	22 %

Выраженная тромбоцитопения менее (100×10^9/л) определялась только в 12 (7,4 %) случаях. У 9 пациентов после лечения восстановилось нормальное число тромбоцитов, у 3 — тромбоцитопения оставалась после проведенной терапии. Вероятно, генез снижения числа тромбоцитов зависел не только от дефицита витамина B_{12}.

В последующем был проведен анализ клинической картины у обследованных больных. При этом обращали внимание на характер сопутствующей и перенесенной патологии. Мы попытались систематизировать нозологические формы, условно выделив три группы: патология ЖКТ, иммунная патология и группа прочих болезней (табл. 8).

Можно отметить, что наиболее частым было сочетание дефицита витамина B_{12} с заболеванием щитовидной железы, желчнокаменной болезнью с произведенной холецистэктомией, склонностью к аллергическим реакциям, с бронхиальной астмой и фибромиомой.

Из данных в табл. 8 видно, что поражение ЖКТ и иммунная патология представлены у наших больных почти поровну,

Таблица 8. Анамнестические и сопутствующие заболевания, выявленные у больных с дефицитом B_{12}

Характер патологии	Число случаев	Число больных, %	Примечание
Патология желудочно-кишечного тракта			
Атрофический гастрит	41	**24,8**	
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, желудка, дуоденит	22 всего, резекция желудка у 15 больных	**13,3**	Резекция выполнялась по поводу пенетрации язвы, перфорации, кровотечения
Желчнокаменная болезнь	33	**20,0**	**Холецистэктомия выполнена у 78 % больных** с сопутствующей **желчнокаменной болезнью**
Холецистэктомия	26	**15,7**	
Хронический холецистит	22	**13,3**	
Хронический панкреатит	12	**7,2**	
Острый гепатит А	12	**7,2**	
Малярия	11	**6,6**	Редкая для нашего региона патология!
Рак желудка	8	**4,8**	
Злоупотребление алкоголем	5	3,0	
Дивертикулез кишечника	4	2,4	
Рак прямой кишки	1	0,6	
Карциноид кишки	1	0,6	
Иммунная патология			
Патология щитовидной железы	81	**49,0**	С нарушением функции железы у каждого третьего больного (32,3 %)
Зоб (узловой, диффузный, диффузно-узловой)	55	33,8	Гипотиреоз у 25,5 %
Аутоиммунный тиреоидит	26	15,7	Гипертиреоз у 6,8 %
Аллергия, часто поливалентная	38	**25,5**	
Бронхиальная астма	17	**11,7**	
Полиартриты	12	**7,8**	
Витилиго	5	**3,4**	
Сахарный диабет типа 1	3	**2,0**	
Нейродермит	2	**1,3**	
Прочая патология			
Фибромиома матки	26	**21,0**	
Мочекаменная болезнь и пиелонефрит	13	**8,9**	
Инсульт	6	**3,8**	
Вегетарианство	3	**2,0**	
Сахарный диабет типа 2	4	**2,5**	

но, безусловно, «лидером» является заболевание щитовидной железы. О сочетании нарушения функций щитовидной железы и B_{12}-дефицитной анемии было известно давно, но столь высокая частота, выявленная в нашем исследовании, была неожиданной. Возможно, полученные данные обусловлены современной четкой диагностикой этих заболеваний. В нашем диагностическом центре работают мощное эндокринологическое отделение и лабораторная база, позволяющие полноценно обследовать больных с подозрением на наличие эндокринной патологии. Наши наблюдения подчеркивают необходимость тщательного эндокринологического обследования больных с выявленным дефицитом витамина B_{12}.

Из табл. 8 видно, что частота и другой иммунной патологии достаточно высока: аллергические проявления отмечались у 25,5 % больных, бронхиальная астма — у 11,7 %, полиартриты — у 7,8 %, витилиго — у 3,4 % (причем нередко с большой площадью кожных поражений), сахарный диабет типа 1 — у 2 % пациентов. Возможно, у этих больных имеет место какой-то общий дефект системы иммунитета, проявляющийся в нарушении толерантности к группе антигенов, обнаруженных в желудке, тканях щитовидной железы, поджелудочной железы и коже.

Что касается заболеваний ЖКТ, то подтвердились хорошо известные данные о сочетании B_{12}-дефицитной анемии с наличием атрофического гастрита, который отмечен, по данным гастроскопии, у 24,8 % больных. Процент больных оказался меньше, чем это предполагалось теоретически. Возможно, это связано с тем, что не каждый больной соглашался на проведение фиброгастроскопии, кроме того, исследования проводились в различных учреждениях города и в нашем распоряжении были только заключения, а не протоколы гастроскопии.

Обращает на себя внимание высокая частота патологии печени и желчных путей. У 13,3 % больных диагностирован хронический холецистит и у 20 % — желчнокаменная болезнь, причем у большинства пациентов с желчнокаменной болезнью была проведена холецистэктомия. Столь высокая взаимосвязь дефицита витамина B_{12} и частоты холецистэктомии вполне объяснима. Патология желчных путей нарушает, а холецистэктомия, вероятно, прерывает кишечно-печеночный кругооборот витамина B_{12}. Уменьшается или прекращается реабсорбция витамина в кишечнике, бо́льшая часть витамина безвозвратно теряется с калом. Увеличение траты витамина приводит к убыстрению расхода запаса витамина в организме и, тем самым, провоцирует развитие его дефицита.

Можно считать, что холецистэктомия является фактором риска развития дефицита витамина B_{12}, причем практически не менее значимым, чем резецированный желудок. Удаление желчного пузыря должно быть строго аргументировано.

Следует отметить также достаточно высокий процент в анамнезе у наших больных острого гепатита (7,2 %) и малярии (6,6 %), притом, что малярия — это редкая для наших широт патология. Как правило, пациенты болели малярией в свои детские и юношеские годы, в годы Отечественной войны, в первые послевоенные годы. Вероятно, перенесенные инфекционные заболевания с поражением печени приводят к нарушению обмена и/или депонирования витамина B_{12}.

Язвенная болезнь отмечена у 22 больных, причем у большинства (15) из них была проведена резекция желудка по поводу различных причин: прободная язва, пенетрация язвы, язвенное кровотечение. Срок давности резекции желудка

колебался от 1 до 46 лет, в среднем резекция выполнена за 18 лет до обнаружения дефицита витамина B_{12}.

Опухоли желудка в анамнезе были у 4,8 % больных, по поводу которых проведена экстирпация желудка в срок от 2 до 6 лет, в среднем за 4 года до установления диагноза B_{12}-дефицитной анемии.

Разница в сроках развития анемии после оперативных вмешательств по поводу язвы и опухоли кроется в том, что после оперативного лечения язвы часть желудка остается и он выполняет частично свои секреторные функции, а после экстирпации желудка этого не происходит. Возможно, изначально у больных с опухолями имел место дефицит витамина B_{12}. У двух наших пациентов с опухолями желудка B_{12}-дефицитная анемия выявлена через 1–1,5 года после удаления желудка. Если бы исходно уровень витамина B_{12} у этих больных был нормальным, то теоретически 1–1,5 года — недостаточный срок для развития данной анемии.

Хронический панкреатит отмечался у 7,2 % больных, что также не вызывает удивления — нарушение выработки панкреатических ферментов влияет на расщепление транскобаламинов и нарушает всасывание витамина B_{12} в кишечнике, что способствует развитию анемии.

Из прочих заболеваний, сопутствующих дефициту витамина B_{12}, обращает на себя внимание наличие фибромиомы матки у 21 % женщин. Видимой причинной связи между двумя этими патологиями как будто нет. Однако в любом случае это важный факт. Анемия у женщины с фибромиомой матки и гиперменореей практически всегда считается железодефицитной, но для части больных, как оказывается, этот диагноз не является точным, а имеющийся дефицит витамина B_{12} остается нераспознанным. Правда, дефицит витамина B_{12} в этой группе больных, как правило, был неглубоким.

Следует сказать несколько слов о дифиллоботриозе и дефиците витамина B_{12}.

Это сочетание, классическое по описанию, очень редко встречается на практике. В обследованной нами группе таких больных не было, но вне группы было 3 пациента с четко установленными диагнозами анемии и гельминтоза, причем двое наблюдались в последние 1,5 года. Один из них — любитель сырой рыбной строганины и рыбы домашней засолки. Этот пример показывает, что и о такой возможной причине дефицита витамина B_{12} даже в настоящее время забывать не стоит. В то же время у одной обследованной нами пациентки с установленным диагнозом дифиллоботриоза не было ни анемии, ни дефицита витамина B_{12}. Н. А. Алексеев.[4] в своей книге приводит данные I. Palva о том, что при инвазии широким лентецом только у 2 % пораженных отмечалась развернутая картина мегалобластной анемии. Некоторые признаки анемии отмечались у 9 % зараженных широким лентецом, а у 38 % — только субнормальное содержание витамина B_{12} в сыворотке крови. У остальных пораженных ни анемии, ни дефицита витамина не было.

Как известно, классическими признаками дефицита витамина B_{12} являются полинейропатии и фуникулярный миелоз. В той или иной степени различные неврологические нарушения (головная боль, онемение, парестезии) можно выявить почти у всех больных с дефицитом витамина B_{12}, уже потому, что это, как правило, люди пожилого возраста с сочетанной соматической патологией, но выступающие на первый план неврологические нарушения встречаются не так часто. В нашей группе больных картина выраженного полиневрита наблюдалась всего у 6 больных. В то же время сравнительно часто отмечались явления глоссита (17 %). При этом у нескольких больных мучительный глоссит на протяжении месяцев и даже лет был единственным поводом для обращения к врачам самых разных специальностей. Этим пациентам выставлялись разнообразные диагнозы — от аллергии на зубные протезы, аллергии на химические реактивы (больные меняли протезы, меняли место работы) до нарушения функции психики. Как правило, у этих больных анемии либо не было, либо она была легкой, чаще анемия была нормоцитарной и сочетанной по происхождению: легкий или средний дефицит витамина B_{12} сочетался с разной степенью дефицита железа. В целом складывается впечатление, что выраженные неврологические нарушения чаще отмечаются при сохранном уровне гемоглобина, и такие больные практически не попадают к гематологам. Так, у 4 из 6 наших больных с яркими полиневритическими нарушениями, расцененными как полинейропатия (по сути, это была картина фуникулярного миелоза), уровень гемоглобина был нормальным (129–149 г/л). Уровень витамина B_{12} у них был низким и составлял в среднем 65 пг/мл. После терапии витамином B_{12} глоссит прошел у всех больных, а проявления полинейропатии у одной из больных полностью купировать не удалось. Вполне вероятно, что дефицит витамина B_{12} с картиной фуникулярного миелоза — не такая редкая патология, но отсутствие характерных изменений со стороны крови, отсутствие настороженности врачей в этом вопросе крайне усложняют правильную постановку диагноза.

Важно помнить, что разнообразные нейропатии, наличие глоссита могут быть проявлениями дефицита витамина B_{12} и при нормальном уровне гемоглобина.

Терапия B_{12}-дефицитной анемии известна уже несколько десятков лет, она полностью доказала свою эффективность и можно обсуждать только количественные параметры первичного и поддерживающего лечения. G. Richard Lee.[3] указывает следующий режим лечения: ежедневное внутримышечное введение 100 мкг цианокобаламина в течение 6–7 дней до появления ретикулоцитарного криза, после ретикулоцитарного криза еще 7–8 введений B_{12} по 100 мкг, но уже через день, затем по 100 мкг 1 раз в 3–4 дня в течение 3 нед. Таким образом, суммарная доза цианокобаламина должна составлять 1,8–2 мг, введенные в течение 5–6 нед. Рекомендуемая им поддерживающая доза витамина B_{12} составляет 100 мкг ежемесячно в течение всей жизни. Аналогичные рекомендации даны в классическом руководстве по гематологии И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева «Клиническая гематология» (1970).[12] Однако в последнее время гематологи привыкли к назначению больших доз витамина, и в методических рекомендациях 2003 г.[13] «Мегалобластные анемии» ежедневная рекомендуемая доза вводимого цианокобаламина составляет до 600 мкг при средней длительности его введения 4–6 нед. Возникает вопрос: если у большинства больных нормализацию уровня витамина B_{12} в крови можно поддерживать меньшими дозами, то зачем назначать большие дозы? Этот вопрос, несмотря на его кажущуюся незначительность, нуждается в исследовании, поскольку касается очень большого количества больных.

Большие дозы витамина B_{12} (1000 мкг ежедневно) оправданы при наличии выраженных неврологических нарушений, картине фуникулярного миелоза. Поддерживающая терапия витамином B_{12} проводится пожизненно ежемесячным введением препарата 200–500 мкг в нашей стране и 100 мкг в США и странах Европы. Мы наблюдали 4 больных, у которых даже стандартная терапия 500 мкг ежемесячно не позволяла поддерживать уровень витамина B_{12} в пределах нормальных значений. Очевидно, нужны наблюдения в течение нескольких лет с ежегодным контролем уровня витамина B_{12} в крови у больших групп больных, чтобы четко определить его необходимую поддерживающую дозу.

Существуют пероральные препараты витамина B_{12} (Record B_{12} Sigma-Tau), которые в нашей стране практически

не используются, хотя достаточно широко применяются в медицинской практике за рубежом, особенно для поддерживающей терапии. Однако появились данные о том, что даже длительный (11 мес.) прием перорального кобаламина, приводящий к повышению уровня витамина B_{12} и снижению уровня метилмалоновой кислоты в крови, не обеспечивает нормализацию уровня гомоцистеина, в то время как назначение витамина B_{12} парентерально быстро нормализовало содержание обоих метаболитов.[14] По всей вероятности, пероральный прием витамина B_{12} не может абсолютно заменить его парентеральное введение.

В современной научной медицинской литературе, в основном, в течение последних 5 лет о дефиците витамина B_{12} пишется немало, но лишь единичные публикации касаются непосредственно B_{12}-дефицитной анемии.

Очень интересны работы, касающиеся распространенности дефицита витамина B_{12} среди населения. Наше удивление частотой встречаемости дефицита витамина B_{12} у наших пациентов совпадает с удивлением врачей, которые столкнулись с этой проблемой в своих странах. Так, S. Loikas и соавт.[15] при изучении распространенности дефицита витамина B_{12} у лиц старше 65 лет на юго-западе Финляндии (более 1000 обследованных) обнаружили дефицит у 12 % населения, преимущественно у мужчин. В 78 % случаев дефицит витамина B_{12} до этого планового обследования выявлен не был и клинически не подозревался. Выясняя факторы риска развития дефицита витамина B_{12} у этой группы населения, авторы отметили, что единственным статистически достоверным фактором риска был отказ от молочных продуктов: не употребляющие молочные продукты имеют в 2 раза больший риск развития дефицита витамина B_{12} по сравнению с остальным населением этого возраста.

Практически аналогичные данные о распространенности дефицита витамина B_{12} сообщают H. Hin и соавт.,[16] которые определяли уровень витамина B_{12} у 1000 пациентов старше 75 лет и выявили сниженный уровень витамина у 13 % из них. Близкие результаты получены и в работе G. Robertson и соавт.,[17] которые обследовали 421 больного с кардиоваскулярной патологией (215 мужчин и 206 женщин в возрасте от 30 до 90 лет, в среднем 66 лет) и обнаружили дефицит витамина B_{12} у 73 из них, т. е. у 17 % обследованных больных. Дефицит витамина B_{12} у этих пациентов также клинически не предполагался. Авторы статьи отметили еще один интересный факт: площадь каротидных атеросклеротических бляшек у этих больных имела обратную зависимость от уровня витамина B_{12} в крови.

Таким образом, разные авторы констатируют неожиданно широкое распространение дефицита витамина B_{12} среди населения разных стран, особенно в старшей возрастной группе. Дефицит витамина в абсолютном большинстве случаев не имеет четкой клинической картины и остается недиагностированным. Наше предположение, что в настоящее время дефицит витамина B_{12} диагностируется лишь примерно у 15–20 % его носителей, вполне подтверждается этими публикациями. Можно предположить, что быстрое увеличение частоты дефицита витамина B_{12} с возрастом является результатом каких-то закономерных механизмов старения: возможно, с возрастом снижается синтез кобалофилинов слюнными железами и слизистой оболочкой ЖКТ, снижается синтез фактора Касла, других мукопротеидов, что нарушает всасывание витамина B_{12} и ускоряет развитие его дефицита. Кстати, может быть, значительная частота дефицита витамина B_{12} при гипотиреозе обусловлена не только общностью патогенетического аутоиммунного механизма, но и просто повышенной сухостью слизистых оболочек при гипотиреозе, нарушающей усвоение витамина.

Основная масса научных публикаций последних лет, связанных с витамином B_{12}, а это сотни работ, посвящена тромбозам. Обсуждается связь риска возникновения тромбозов с уровнем содержания в крови фолатов, витамина B_{12}, гомоцистеина и возможными мутациями генов, кодирующих синтез ферментов, которые участвуют в биохимических реакциях взаимопревращения этих веществ. В 1994 г. было установлено, что повышение уровня гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия) является независимым фактором риска тромбоза. Выделяют наследственную и приобретенную гипергомоцистеинемию. Наследственная форма обусловлена дефицитом или мутационными изменениями ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, среди которых как самую частую и клинически значимую расценивают мутацию C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), встречающуюся у 5 % населения. Однако подавляющее число случаев гипергомоцистеинемии приобретенные и обусловлено дефицитом в крови витамина B_{12} и/или фолатов. Этот дефицит приводит к тому, что нарушается превращение гомоцистеина в метионин и неизрасходованный гомоцистеин накапливается в организме. Причем в последние годы основной причиной приобретенной гипергомоцистеинемии становится именно дефицит витамина B_{12}, т. к., в результате проводимой активной пропагандистской кампании фолиевая кислота интенсивно внедряется в пищевой рацион жителей Европы и США и, таким образом, ее дефицит компенсируется.

В многочисленной литературе приводятся как описания отдельных случаев, демонстрирующих сочетание классической B_{12}-дефицитной анемии с тромбозами, так и результаты научно-исследовательских работ, посвященных изучению этой проблемы.

Так, A. Kharchafi и соавт.[18] описали 2 случая тяжелой анемии Бирмера (у больных 24 и 35 лет) с массивными венозными тромбозами верхней полой вены, глубокой бедренной вены, рассматривая их как связь с дефицитом витамина B_{12}, приводящего к гипергомоцистеинемии и далее — к тромбозам. E. Kjpeli и соавт.[19] описывают случай тромбоэмболии легочной артерии у женщины 46 лет. При обследовании у больной были выявлены гетерозиготные мутации генов протромбина и *MTHFR*, гипергомоцистеинемия, снижение уровня витамина B_{12} и ферритина. Авторы статьи считают, что гипергомоцистеинемия, обусловленная дефицитом витамина B_{12}, повлияла на возникновение тромбоза.

M. Barrios и соавт.[20] описывают двух больных с венозными тромбозами, у которых при обследовании выявлен дефицит витамина B_{12}. Эти авторы также полагают, что дефицит B_{12} приводит к гипергомоцистеинемии, которая, в свою очередь, является пусковым механизмом процесса тромбообразования.

A. F. Remacha и соавт.[21] ретроспективно оценили риск тромбоза у 193 больных с дефицитом B_{12} по сравнению с контрольной группой из 87 человек. Оказалось, что частота тромбозов у лиц с B_{12}-дефицитом была в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе. Авторы отмечают, что 85 % этих тромбозов случились в течение 2 лет, предшествующих установлению диагноза дефицита B_{12}., т. е. в период углубления дефицита витамина B_{12} и накопления гомоцистеина.

E. Oger и соавт.[22], обследовав 467 больных с глубокими венозными тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями, также отметили, что дефицит витамина B_{12} и гипергомоцистеинемия являются факторами риска венозных тромбозов. E. Zittan и соавт.[23] обследовали 360 здоровых лиц с целью выяснить возможные связи между гомозиготностью по гену *MTHFR* с мутацией в C677T, дефицитом витамина B_{12} и дисфункцией эндотелия. Выяснилось, что частота изучае-

мой гомозиготности равна 18,6 %. Дефицит витамина B_{12} у гомозигот определялся в 4,2 раза чаще, чем у гетерозигот. Дисфункция эндотелия выявлялась у всех гомозигот, но при сочетании гомозиготности с дефицитом витамина B_{12} дисфункция эндотелия была выражена значительно больше и купировалась после терапии витамином B_{12} и фолатами.

Мы в своей работе не выясняли взаимосвязи уровня витамина B_{12} и гомоцистеина в крови, поскольку до последнего времени в нашей лаборатории гомоцистеин не определяли. После появления такой возможности у двух мужчин 67 и 71 года, обследуемых по поводу тромбоэмболии легочной артерии, была выявлена гипергомоцистеинемия, а вслед за этим и дефицит витамина B_{12}. Причем у одного из пациента было лишь легкое снижение уровня B_{12}, а у второго — низкое его содержание (52 пг/мл). Ни у одного из больных клинических признаков дефицита витамина B_{12} не было и уровень гемоглобина был в пределах нормы (140–150 г/л).

Следует также отметить, что частота инсульта как сопутствующей патологии в нашей группе больных составила 3,8 % и сначала мы не обратили на это внимания. Теперь мы полагаем, что это не случайная цифра, а, возможно, еще одно подтверждение наличия повышенного риска тромбоза при дефиците витамина B_{12}.

B_{12}-дефицит и деменция — вторая по частоте тема после тромбозов, обсуждаемая в научных публикациях. Описываются отдельные клинические наблюдения острых психических изменений, которые, по мнению авторов, были связаны с глубоким дефицитом витамина B_{12}, а также публикуются работы, посвященные изучению возрастной деменции и возможной роли в этой патологии гомоцистеина, фолатов, витамина B_{12} и их метаболитов. Данные противоречивы, но все-таки прослеживается некоторая тенденция.

Так, S. Srikanta и соавт.[24] описали 129 больных с острой деменцией. У 24 пациентов деменция оказалась обратимой. У 5 из 24 больных с обратимой острой деменцией оказался низким уровень витамина B_{12}, хотя по клиническим признакам его дефицит не подозревался. Деменция, по наблюдению авторов, купировалась применением B_{12}.

C. Durand и соавт.[25] описали больную 64 лет с острым психозом, у которой была выявлена легкая анемия с уровнем гемоглобина 114 г/л и очень низкий уровень витамина B_{12} в крови — 52 пг/мл. Назначение витамина B_{12} купировало психоз. В дальнейшем у женщины был выявлен и гипотиреоз.

K. L. Tucker и соавт.[26] в своей работе отметили, что высокий уровень гомоцистеина и низкий уровень витамина B_{12} ассоциируются с нарушением когнитивных функций у пожилых мужчин.

M. Folstein и соавт.[27] также сообщают о высоком уровне гомоцистеина при цереброваскулярной патологии, психической депрессии и обсуждают возможную «гипергомоцистеиновую» гипотезу возникновения депрессии.

H. Hin и соавт.,[16] выявив у 13 % из 1000 обследованных дефицит витамина B_{12}, показали, что низкий уровень витамина в крови ассоциировался с расстройством памяти и депрессией.

C. McCracken и соавт.[28] в своем исследовании с участием 84 больных отметили, что увеличение в крови метаболитов, возникающих при дефиците витамина B_{12}, таких как метилмалоновая кислота, было четко связано с нарушением когнитивных функций у пожилых больных, а M. S. Morris и соавт.[29] выявили, что при низком уровне витамина B_{12} высокий уровень фолатов ассоциировался с когнитивными нарушениями, а при нормальном уровне B_{12} высокий уровень фолатов связан с защитным действием против нарушений функции мозга. Это означает, что перед применением фолатов надо либо исследовать уровень витамина B_{12} в крови, либо назначать витамин B_{12}. Однако S. G. Eussen и соавт.[30] отметили, что даже нормализация уровня витамина B_{12} в крови после лечения не улучшала когнитивных функций у этих больных. Как известно, и нейропатия при фуникулярном миелозе не всегда обратима, несмотря на купирование дефицита витамина B_{12} после лечения. В этой области еще очень много неясного. Пока можно лишь сказать, что многие авторы отмечают участие витамина B_{12}, фолатов, метаболитов их обмена в нарушении деятельности головного мозга, развитии острых психозов и возрастной деменции. Причем часто наблюдается корреляция между снижением уровня витамина B_{12} и повышением уровня гомоцистеина в крови с выраженностью ментальных нарушений.

Существует еще один вопрос: насколько обосновано встречающееся в среде медицинского персонала убеждение, что витамин B_{12} стимулирует развитие опухоли и его назначение опасно?

В нашей группе больных диагноз B_{12}-дефицитной анемии был установлен у 8 больных, ранее прооперированных по поводу рака желудка. Что касается опухолей, возникших после проведения терапии витамином B_{12}, в нашей группе больных мы знаем о троих, у которых появились злокачественные образования через 2–2,5 года после лечения и получения полной ремиссии анемии. Это больные 65–75 лет, две женщины и один мужчина с классической картиной B_{12}-дефицитной анемии, с очень низким уровнем витамина B_{12} в крови (37–60 пг/мл). Выявленные опухоли — это рак молочной железы, рак матки, рак предстательной железы. Трудно сказать, случайно ли появление этих опухолей.

За последние 10 лет публикаций, касающихся возможной связи между витамином B_{12} и опухолевым процессом, мало, и мы не обнаружили работ о провоцирующем или стимулирующем развитие опухоли действии витамина B_{12}. В основном опубликованные работы посвящены изучению соотношения дефицита витамина B_{12} и риска развития различных злокачественных опухолей.

Так, S. E. Vollset и соавт.[31] изучали связь риска развития рака желудка с уровнем в крови фолатов и витамина B_{12}. Проведено большое рандомизированное исследование (247 больных и 631 — в контрольной группе), и результаты его показали, что уровень фолатов в крови не имел значения в развитии рака желудка, но отмечалось повышение риска развития рака желудка при низком уровне витамина B_{12} в крови. Более того, Д. Коэн.[32] в своей работе приводит данные о том, что у больных с B_{12}-дефицитной анемией рак желудка встречается в 20 раз чаще, чем у пациентов без этого дефицита. В связи с этим больным пернициозной анемией обязательно проводится фиброгастроскопия.

E. Schemhammer и соавт.[33] исследовали связь риска развития рака поджелудочной железы с уровнем в крови фолатов, витамина B_6, B_{12}, гомоцистеина в большой когорте больных (208 больных и 623 — в контрольной группе). Авторы не нашли статистически значимой ассоциации между риском развития рака поджелудочной железы и уровнем перечисленных выше компонентов в крови у всех больных в целом, но отметили наличие обратной зависимости между уровнем витаминов в крови и раком у пациентов, не принимавших мультивитамины, и отсутствие такой зависимости у принимавших витамины. Таким образом, повышенный риск развития рака поджелудочной железы ассоциируется с дефицитом витаминов.

W. H. Xu и соавт.[34] в большом исследовании (1204 больных и 1212 — в контрольной группе) выявили четкую обратную корреляцию между диетой, богатой фолатами, и риском развития рака эндометрия и предположили, что

прием фолатов может не только уменьшить риск развития рака эндометрия, но и модифицировать эффект влияния гена *MTHFR*, мутации которого ассоциированы с риском развития опухолевого процесса.

M. Laious и соавт.,[35] проведя большое проспективное исследование (1812 женщин с раком молочной железы и 63 739 — в контрольной группе), выяснили, что прием высоких доз фолатов был связан с уменьшением риска развития рака молочной железы и что эта тенденция усиливалась при добавлении к приему фолатов витамина B_{12}.

U. Lim и соавт.[36] также отметили наличие обратной ассоциации между диетой, богатой витамином B_{12}, и частотой неходжкинских лимфом у курящих. Авторы предположили, что обогащение диеты высокими дозами витамина B_{12} может играть некоторую предупредительную роль в отношении развития лимфом.

Данные этих работ, может быть, не слишком весомы, но все-таки прослеживается тенденция того, что скорее дефицит витаминов, чем их избыток, может являться одним из факторов риска опухолевого процесса.

Кроме перечисленных выше проблем, в литературе достаточно много публикаций, посвященных развитию дефицита витамина B_{12} при приеме гипогликемизирующего препарата метформина, назначаемого широко во всем мире по поводу сахарного диабета типа 2. Метформин (синонимы: Гликомет, Глиформин, Дианормет, Сиофор, Глюкофаг, Метфогамма), относящийся к препаратам класса бигуанидов, как оказалось, нарушает всасывание витамина B_{12}, и снижение уровня последнего в крови статистически достоверно зависит от дозы и длительности приема препарата. M. Pomgchaindecha и соавт.[37] отметили, что метформин у больных сахарным диабетом типа 2 уменьшает содержание витамина B_{12} в крови и эти пациенты нуждаются в поддерживающей терапии витамином. T. S. Callagham и соавт.[38] также выявили связь дефицита витамина B_{12} в крови с длительной терапией метформином. R. L. Ting и соавт.[39] установили, что у больных сахарным диабетом, получавших метформин, снижение уровня витамина B_{12} в крови статистически достоверно зависело от дозы и длительности приема препарата. H. J. Lin[40] сообщают о мужчине, принимавшем метформин по поводу сахарного диабета в течение 6 лет, у которого развился дефицит витамина B_{12} и венозный тромбоз.

Авторы советуют внимательнее контролировать показатели крови больных, длительно получающих метформин, и рекомендуют проводить профилактическую поддерживающую терапию витамином B_{12}, чтобы избежать развития анемии, тромбозов, ментальных нарушений.

Интересную работу опубликовали M. C. Marino и соавт.[41] Они обследовали 62 пожилых больных с B_{12}-дефицитом, страдающих гастритом с наличием инфекции *Helicobacter pylori*. После проведения курса терапии по эрадикации хеликобактерий авторы обнаружили увеличение в крови уровня витамина B_{12} и уменьшение уровня гомоцистеина. Можно предположить, что *H. pylori* являются конкурентным потребителем витамина B_{12}.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит витамина B_{12} — далеко не такая редкая патология, как это представлялось раньше. Ее частота увеличивается с возрастом, достигая 12–17 %, а, может быть, и больше в самой старшей возрастной группе (> 70 лет).

Дефицит витамина B_{12} не является случайной изолированной патологией. Нарушения иммунной системы, патология ЖКТ, неясные пока механизмы старения являются причинами развития его дефицита. К ним относятся аутоиммунные болезни (патология щитовидной железы, бронхиальная астма, аллергические реакции) и патология ЖКТ (хронический гастрит, оперированный желудок по поводу язвы или опухоли, хронический панкреатит, холецистит, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, гепатит А, малярия). Патологические процессы могут сочетаться в различных вариантах, способствуя ускорению развития дефицита витамина. **Холецистэктомия является таким же фактором риска развития дефицита витамина B_{12}, как и резецированный желудок**.

Дефицит витамина B_{12} не является синонимом анемии, более того, анемия — по-видимому, не самое частое его проявление. И поэтому в большинстве случаев (до 80 %) дефицит витамина B_{12} остается недиагностированным. Особенно это касается больных старшей возрастной группы.

Нет строгой параллели между уровнем витамина B_{12} в крови, наличием анемии и степенью ее тяжести. Но при уровне витамина B_{12} менее 24 пг/мл анемия разной степени отмечалась у всех больных, а при уровне более 140 пг/мл анемии, связанной с дефицитом B_{12}, практически не бывает.

Можно полагать, что классическая B_{12}-дефицитная анемия — это результат нераспознанного и длительного дефицита витамина B_{12}, который осложнился гемолизом дефектных эритроцитов.

Более четкая зависимость отмечается между показателями эритроцитарных индексов, в первую очередь MCV, и степенью дефицита витамина B_{12}. Наличие макроцитоза (или только тенденции к макроцитозу) может быть первым признаком дефицита витамина B_{12} в крови при нормальном уровне гемоглобина. Это показывает важность исследования крови на гематологическом анализаторе.

Необходимо помнить, что при наличии выраженного дефицита железа нормоцитоз и даже микроцитоз эритроцитов не исключают возможности наличия дефицита витамина B_{12} и поэтому следует обращать внимание на соотношение числа эритроцитов, показателей MCV и сывороточного железа. При несоответствии имеющихся данных показано определение в крови уровня витаминов.

Иногда дефицит витамина B_{12} проявляется только лейкопенией в клиническом анализе крови.

Наличие различной нейропатии, глоссита может быть проявлением дефицита витамина B_{12} и при нормальном уровне гемоглобина.

Анемия у женщины с фибромиомой и гиперменореей не всегда только железодефицитная. И если у женщины с этой патологией есть еще и патология щитовидной железы и/или патология печени и желчных путей, аллергия, бронхиальная астма, следует подумать и возможном дефиците витамина B_{12}.

Фактором риска развития дефицита витамина B_{12} могут быть различные лекарственные препараты. Гипогликемизирующий препарат метформин (бигуанид) вызывает развитие дефицита витамина B_{12}, зависимого от дозы и длительности приема препарата. Больным, принимающим метформин, показано периодическое назначение витамина B_{12} для профилактики его дефицита.

Широко распространенный и недиагностированный дефицит витамина B_{12} представляется важной медико-биологической, а может быть, и медико-социальной проблемой. Нераспознанный латентный дефицит витамина, приводящий к гипергомоцистеинемии, является фактором риска развития тромбозов, прогрессирования атеросклероза, возможно, вносит свой вклад в развитие старческой деменции. Не исключено также, что дефицит витамина B_{12} является дополнительным фактором риска развития опухолевого процесса. **Таким образом, дефицит витамина B_{12}, сам по себе являясь «осложнением» или «спутником» возраста и болезней, становится, в свою очередь, фактором, ускоряющим старение и укорачивающим жизнь**.

Определение уровня витамина B_{12} в крови должно стать скрининговым исследованием для больных с характерной

клинической патологией и в старшей возрастной группе. Это исследование должно стать широкодоступным для практического здравоохранения.

Лечение дефицита витамина B_{12} общеизвестно и несложно, и пока рекомендуется назначать витамин B_{12} парентерально. Можно обсуждать лишь вопрос о дозе витамина на курс лечения и терапию поддержания.

Кроме того, желателен и контроль уровня витамина B_{12} в крови в процессе поддерживающей терапии, может быть, 1 раз в 1,5–2 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Addison T.* Anemia-Disease of the Suprarenal Capsules. London Med. Gazette 1849; 1: 517–8.

2. *Biermer A.* Uber eine Form von progressiver pernicioser Anamie. Correspondenzbl. Schweiz. Arzte. 1872; 2: 15.

3. *Lee G. R.* Pernicious anemia and other causes of vitamin B_{12} deficiency. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. 1998; 941–64.

4. *Алексеев Н. А.* Анемии. СПб.: Гиппократ, 2004.

5. *Minot G. R., Murphy W. P.* Treatment of pernicious anemia by a special diet. JAMA 1926; 87: 470.

6. *Castle W. B.* Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. Am. J. Med. Sci. 1929; 178: 748–64.

7. *Rickes E. L.* Cristalline vitamine B_{12}. Science 1948; 107: 396; 1950; 112: 354.

8. *Smith E. L.* Purification of anti-pernicious anaemia factors from liver. Nature 1948; 161: 638.

9. *Castle W. B.* The conquest of pernicious anemia. In: Blood, Pure and Eloquent. M. M. Wintrobe (ed.). New York: McGraw-Hill, 1980.

10. *Maugh T. H.* Vitamin B_{12} after 25 years, the first synthesis. Science 1973; 179: 266.

11. *Роуз М. Дж., Берлинер Н.* Эритроциты. В кн.: Патофизиология крови. Ф. Дж. Шиффман (ред.): Пер. с англ., 2000.

12. *Кассирский И. А., Алексеев Г. А.* Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970; 800.

13. *Мальсагов А. Х., Подгурская Р. А., Саркисян А. П., Сухомлина Е. Н.* Мегалобластные анемии: Учебное пособие. СПб., 2003.

14. *Solomon L. R.* Oral pharmacologic doses of cobalamin may not be as effective as parenteral cobalamin therapy in reversing hyperhomocystinemia and methylmalonic academia in apparently normal subjects. Clin. Lab. Haematol. 2006 Aug; 28(4): 275–8.

15. *Loikas S., Koskinen P., Iriala K., Pelliniemi T. T.* Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. Age Ageing 2007 Mar; 36(2): 177–83.

16. *Hin H., Clarke R., Sheriker P.* et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentration in older people: the Banbary B12 study. Age Ageing 2006 Jul; 35(4): 416–22.

17. *Robertson J., Iemolo F., Stabler S. P.* et al. Vitamin B12, homocystein and carotid plaque in the era of folic acid fortificftion of enriched cereal grain products. CMAJ 2005 Nov; 22 173(11): 1359–60.

18. *Kharchafi A., Oualim Z., Amezyane T.* et al. Biermer's disease and venous thrombosis. Report of two cases. Rev. Med. Intern. 2002; 23(6): 583–6.

19. *Kjpeli E., Cengis C., Cila A., Karnak D.* Hyperhomocysteinemia due to pernicious anemia leading to pulmonary thromboembolism in a heterozygous mutation carrier. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2008 Jul; 14(3): 365–8.

20. *Barrios M., Alliot C.* Venous thrombosis associated with pernicious anaemia. A report of two cases and review. Hematology 2006 Apr; 11(2): 135–8.

21. *Remacha A. F., Souto J. C., Ymila R. T.* et al. Enhanced risk of thrombotic disease in patients with acquired vitamin B12 and/or folate deficiency: role of hyperhomocysteinemia. Ann. Hematol. 2002 Nov; 81(11): 616–21.

22. *Oger E., Lacut K., Le Gal G.* et al. Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism: results from EDITH study: a hospital-based case-control study. J. Thromb. Haemost. 2006 Apr; 4(4): 793–9.

23. *Zittan E., Preis M., Asmir I., Cassel A.* et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homozygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2007 Jul; 293(1): 860–5.

24. *Srikanth S., Nagaraja A. V.* A prospective study of reversible dementia: frequency, causes, clinical profile and results of treatment. Neurol. India 2007 Jan-Mar; 55(1): 5.

25. *Durand C., Mary S., Brazo P., Dolfus S.* Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report. Encephal. 2003 Nov-Dec; 29(6): 560–5.

26. *Tucker K. L., Qiao N., Scott T.* et al. High homocystein and low b vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. Am. J. Clin. Nutr. 2005 Sep; 82(3): 627–35.

27. *Folstein M., Liu T., Peter I.* et al. The homocystein hypothesis of depression. Am. J. Psychiatry 2007 Jun; 164(6): 861–7.

28. *McCracen C., Hudson P., Ellis R., McCaddon A.* Methylmalonic acid and cognitive function in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Am. J. Clin. Nutr. 2006 Dec; 84(6): 1406–11.

29. *Morris M. S., Jacques P. F., Rosenberg I. H., Selhub J.* Folate and vitamin B12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. Am. J. Clin. Nutr. 2007 Jan; 85(1): 265–7.

30. *Eussen S. J., de Groot L. C., Joosten L. W.* et al. Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2006 Aug; 84(2): 361–70.

31. *Vollset S. E., Igland J., Jenab M.* et al. The association of gastric cancer risk with plasma folate, cobalamin and methylentetrahydrofolate reductase polymorfisms in the European Prospective investigation into Cancer and nutrition. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2007 Nov; 16(11): 2416–24.

32. *Вуд М. Э., Банн П. А.* Секреты гематологии и онкологии: Пер.с англ. М.: БИНОМ, 2001; 558.

33. *Schemhammer E., Wolpin B., Rifai N.* et al. Plasma folate, vitamin B 6, vitamin B12, and homocystein and pancreatic cancer risk in four large cohorts. Cancer Res. 2007 Jun; 1 67(11): 5553–60.

34. *Xu W. H., Shrubsole M. J., Xiang J. B.* et al. Dietary folate intake, MTHFR genetic polymorphism, and the risk of endometrial cancer among Chinese women. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2008 Mar; 17(3): 743.

35. *Lajous M., Romieu I., Sabia S.* et al. Folate, vitamine B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. Cancer Causes Control 2006 Nov; 17(9): 1209–13.

36. *Lim U., Weinstein S., Albanes D.* et al. Dietary factors of one-carbon metabolism in relation to non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma in a cohort of male smokers. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2006 June; 15(6): 1109–14.

37. *Pongchaidecha M., Srikusalanukul V., Chattananon A., Tanjariyaporn S.* Effect of metformin on plasma homocystein, vitamin B_{12} and folic acid: a cross-sectional study in patients with type II diabetes mellitus. J. Med. Assoc. Thai. 2004 Jul; 87(7): 780–7.

38. *Callaghan T. S., Hadden D. R., Tomkin G. H.* Megaloblastic anaemia due to vitamin B12 malabsorption associated with long-term metformin treatment. Br. Med. J. 1980 May; 17 280 (6225): 1214–5.

39. *Ting R. Z., Szeto C. C., Chan M. H.* et al. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. Arch. Intern. Med. 2006 Oct; 9166(18): 1975–9.

40. *Lin H. Y., Chung C. Y., Chang C. S.* et al. Hyperhomocysteinemia, deep vein thrombosis and vitamin B12 deficiency in a metformin-treated diabetic patients. J. Formos. Med. Assoc. 2008 Jun; 107(6): 505–7.

41. *Marino M. C., de Oliveira C. A., Rocha A. M.* et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on plasma homocystein in elderly patients with cobalamin deficiency. Gut 2007 Apr; 56(4): 469–74.

ТОМ 2 • НОМЕР 2 • АПРЕЛЬ – ИЮНЬ 2009

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

СЕМИНАР ПО ГЕМАТОЛОГИИ

Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение

Е. А. Лукина

РЕФЕРАТ

Болезнь Гоше — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания — наследственный дефицит активности β-глюкоцереброзидазы — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному пути, генетическую основу составляют мутации гена глюкоцереброзидазы, локализующегося в регионе q21 на хромосоме 1. Болезнь Гоше — системное заболевание, характеризующееся однотипными клиническими проявлениями (гепато- и спленомегалия, цитопения, поражение костей), но исключительно гетерогенным клиническим течением. В статье приводятся современные принципы диагностики и лечения болезни Гоше.

Ключевые слова

болезнь Гоше, наследственная ферментопатия, глюкоцереброзидаза.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гоше — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания — наследственный дефицит активности β-глюкоцереброзидазы — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма. Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. французским медиком P. C. E. Gaucher, который идентифицировал патогномоничные для данного заболевания клетки-макрофаги, накапливающие липиды, позднее названные клетками Гоше.[1,2]

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1: 60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев Ашкенази частота этого заболевания достигает 1: 450.[3]

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе болезни — мутации гена глюкоцереброзидазы, локализующегося в регионе q21 на хромосоме 1. К настоящему времени идентифицировано более 200 мутаций, из которых 4 являются наиболее частыми и составляют около 90 % всех мутаций в популяции пациентов с болезнью Гоше. Присутствие двух мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) ассоциируется со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению неутилизированных липидов в цитоплазме клеток.[1,3]

Глюкоцереброзидаза содержится во всех клетках организма, однако дефицит этого фермента имеет наибольшее значение для антигенпере-

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Gaucher disease: up-to-date diagnostics and treatment

E. A. Lukina

SUMMARY

Gaucher disease is the most frequent inherited enzyme deficiency included into the group of lysosomal storage disorders. Gaucher disease results from the deficiency of acid β-glucosidase, a lysosomal enzyme responsible for the intralysosomal catabolism of its natural substrate, glucosylceramide. Mutations of acid β-glucosidase gene localized in the region q21 on chromosome 1 are the genetic basis of Gaucher disease. Gaucher disease is the multisystemic disorder presenting with typical clinical manifestations (hepato- and splenomegaly, cytopenia, bone involvement) but extremely varied clinical course. The article is devoted to up-to-date methods of diagnosis and treatment of Gaucher disease.

Keywords:

Gaucher Disease, inherited deficiency of enzyme, glucocerebrosidase.

The National Research Center for Hematology of RAMS, Moscow

Контакты: lukina@blood.ru

Принято в печать: 21 мая 2009 г.

рабатывающих макрофагов, поскольку важной функцией этих клеток-«мусорщиков» является деградация клеток крови, закончивших свой жизненный цикл.[2,4] Отсутствие или низкая активность кислой β-глюкоцереброзидазы приводят к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления, или клеток Гоше, — крупные элементы, размером от 20 до 100 мкм с небольшим, эксцентрично расположенным ядром и обильной цитоплазмой, имеющей типичный «сморщенный» или полосатый вид (рис. 1).

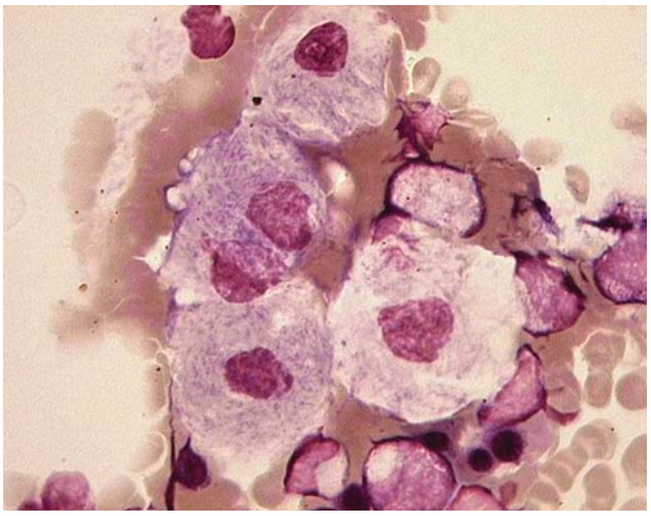

Рис. 1. Клетки Гоше в пунктате костного мозга

Следствием функциональной перегрузки макрофагов являются: 1) аутокринная стимуляция моноцитопоэза и увеличение абсолютного количества макрофагов, что проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов; 2) нарушение многих физиологических функций макрофагов, в т. ч. регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, что предположительно лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы. В патогенезе многообразных клинических проявлений болезни Гоше играют важную роль патологические эффекты провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF-α, IL-6) и цитотоксических медиаторов (активные формы кислорода, нитроксид, протеолитические ферменты, компоненты комплемента), которые секретируются активированными макрофагами, перегруженными липидами.[3,5]

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В соответствии с наличием и особенностями вовлечения ЦНС выделяются три типа болезни Гоше:[3,4]

- тип I — характеризуется отсутствием неврологических проявлений;
- тип II (острый нейронопатический) — встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, ведущим к летальному исходу: больные редко доживают до возраста 2 лет;
- тип III (хронический нейронопатический) — объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте. Симптомы поражения ЦНС могут включать глазодвигательную апраксию (нарушение целенаправленных произвольных движений глазного яблока) или сходящееся косоглазие, атаксию, потерю интеллекта, нарушения чувствительности.[1,3]

Тип I — наиболее частый клинический вариант болезни Гоше и встречается как у детей, так и взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания варьирует от 30 до 40 лет. Спектр клинических проявлений очень широкий — от бессимптомного (10–25 % всех больных) до тяжелого течения: массивная гепато- и спленомегалия, глубокая анемия и тромбоцитопения, выраженное истощение и развитие тяжелых осложнений (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с поражением костей или без него.[3,6]

Основные (или типичные) клинические проявления болезни Гоше включают сплено- и гепатомегалию, цитопению и поражение костей.

Степень спленомегалии варьирует в широких пределах (от 5- до 80-кратного увеличения, масса — от 300 г до 10 кг). При УЗИ селезенки могут определяться очаговые поражения, обусловленные перенесенными ранее инфарктами, большинство из которых протекает бессимптомно.[3,5]

Гепатомегалия наблюдается у 80–90 % пациентов с болезнью Гоше I типа. Объем печени увеличивается в 2–4 раза, что значительно меньше, чем степень увеличения селезенки. От 30 до 50 % больных имеют небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз, обычно до 2 норм, остальные показатели функции печени, как правило, не страдают. Стандартная биопсия печени всегда обнаруживает клетки Гоше, которые содержатся в виде агрегатов в синусоидах или диффузно распределены во всех зонах и дольках, представленных в биоптате.[3,6]

Наиболее частым и ранним проявлением цитопенического синдрома служит тромбоцитопения, сопровождающаяся спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек и длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств. Позднее развиваются анемия и нейтропения.[3,7]

Поражение костей характеризуется исключительной вариабельностью проявлений — от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (так называемые колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза с множественными патологическими переломами. Накопление клеток Гоше в костях сопровождается потерей костной ткани (очаговая или диффузная остеопения), остеосклерозом и ишемическими (аваскулярными) некрозами. При биопсии костей обнаруживается повышенное количество остеокластов, усиленная резорбция трабекулярных поверхностей, инфильтрация макрофагами с характерной морфологией клеток Гоше.[8] Поражение костно-суставной системы зачастую представляет основную клиническую проблему и может проявляться хронической болью, патологическими переломами или тяжелыми эпизодами «костных кризов», которые характеризуются подострым началом (от 12 до 36 ч), сильнейшей оссалгией, локальной припухлостью и лихорадкой, что зачастую служит основанием для ложного диагноза остеомиелита.[3]

К редким или нетипичным проявлениям болезни Гоше относятся поражение легких, развитие портальной гипертензии и ее осложнений (кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, асцит), а также появление «гошером» — псевдоопухолей с наиболее частой локализацией в костной ткани.[3,5]

Поражение легких может протекать как интерстициальный процесс или манифестировать симптомами легочной гипертензии. Патогенез поражения связан с инфильтрацией легочной ткани клетками Гоше, образованием «пробок» из клеток Гоше в легочных капиллярах и другими недостаточно

изученными механизмами. Клинические проявления аналогичны таковым при других заболеваниях легких: симптомы дыхательной недостаточности, цианоз, формирование «барабанных пальцев» и «часовых стекол». Прогноз — крайне неблагоприятный, выживаемость больных не превышает 3 лет.[3,5]

Исключительная вариабельность клинических проявлений и течения болезни Гоше не имеет четкой связи со степенью активности дефектного фермента (глюкоцереброзидазы в лейкоцитах), уровнем накопленного метаболита или особенностями генотипа, что свидетельствует о важной патогенетической роли других, недостаточно изученных факторов. Так, фактором риска, достоверно связанным с поражением легких и развитием портальной гипертензии, оказалась предшествующая спленэктомия.[3,4]

ДИАГНОСТИКА

Диагноз болезни Гоше следует предположить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей. Стандартом современной диагностики является биохимический анализ активности кислой β-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови. Диагноз подтверждается при снижении активности фермента до 30 % и менее от нормального значения. Дополнительным характерным биохимическим маркером служит значительное повышение активности хитотриозидазы в сыворотке крови (фермент, предположительно секретируемый активированными макрофагами, перегруженными неутилизированными липидами, относится к суррогатным маркерам активности болезни Гоше). Верифицировать диагноз можно с помощью молекулярного анализа гена глюкоцереброзидазы: наличие двух мутантных аллелей подтверждает диагноз болезни Гоше.[3,4]

Морфологическое исследование костного мозга позволяет выявить характерные диагностические элементы — клетки Гоше и одновременно исключить диагноз гемобластоза или лимфомы как причину цитопении и гепатоспленомегалии. Наличие многочисленных клеток Гоше в пунктате и трепанобиоптате костного мозга или биоптате печени является доказательным признаком болезни Гоше. Однако единичные клетки с аналогичной морфологией (Гоше-подобные) могут встречаться при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например при хроническом миелолейкозе и лимфопролиферативных заболеваниях.[3,7]

Рентгенография костей скелета используется для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Денситометрия и МРТ — более чувствительные методы и позволяют выявить поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Болезнь Гоше следует дифференцировать со всеми заболеваниями, протекающими с гепатоспленомегалией, цитопенией и поражением костей:[3,7]

- гемобластозы и лимфомы;
- хронические холестатические заболевания печени;
- цирроз печени в исходе хронических вирусных и невирусных гепатитов;
- другие наследственные ферментопатии (болезнь Ниманна—Пика);
- талассемия и другие формы наследственной патологии эритрона;
- ревматические заболевания (синдром Фелти).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение болезни Гоше заключается в пожизненном назначении заместительной ферментной терапии рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглюцераза, Церезим). Показаниями к началу заместительной терапии служат цитопения, клинические и рентгенологические признаки поражения костей, значительная сплено- и гепатомегалия, симптомы поражения легких и других органов. При тяжелой форме болезни Гоше (тип I) у взрослых начальная доза Церезима составляет 30 ЕД/кг/инфузия. Препарат вводится внутривенно капельно с интервалом 2 нед. (2 раза в месяц). В отдельных случаях, например при тяжелом поражении костей скелета с множественными патологическими переломами, доза Церезима может быть повышена до 60 ЕД/кг на одно введение (120 ЕД/кг/мес.).[3,4,7]

Цели лечения включают: 1) предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и других жизненно важных органов (печень, легкие, почки); 2) регресс или ослабление цитопенического синдрома, 3) сокращение размера селезенки и печени. Контроль эффективности заместительной ферментной терапии включает мониторинг показателей гемограммы, биохимии крови, в т. ч. определение суррогатного маркера активности макрофагов — сывороточной хитотриозидазы; определение размера селезенки и печени; оценку состояния костно-суставной системы (денситометрия, МРТ, рентгенография костей 1 раз в 1—2 года). При достижении поставленных целей назначается поддерживающее лечение Церезимом в дозе 10—15 ЕД/кг в виде инфузии 2 раза в месяц (пожизненно).

Другим направлением в лечении болезни Гоше является субстратредукционная терапия, идея которой заключается в создании лекарственных препаратов на основе малых молекул, подавляющих активность фермента, отвечающего за синтез субстрата, — глюкозилцерамида, метаболизм которого нарушен вследствие дефицита глюкоцереброзидазы. Первым представителем субстратредукционной терапии явился лекарственный препарат — миглустат (Завеска, не зарегистрирован в РФ), предназначенный для лечения нетяжелой формы болезни Гоше при невозможности проведения заместительной ферментной терапии Церезимом.[3,4] Разработан и проходит клинические испытания следующий препарат этого направления (Генз-112638). Предварительные результаты лечения данным препаратом свидетельствуют о его безопасности, удовлетворительной переносимости и высокой эффективности. Важным преимуществом субстратредукционной терапии является форма указанных лекарственных препаратов — таблетки для приема внутрь.

Прогресс в изучении патофизиологии болезни Гоше и внедрение в клиническую практику заместительной ферментной терапии заставили исключить из списка лечебных мероприятий спленэктомию, ранее широко применявшуюся для сокращения органомегалии и купирования цитопенического синдрома. Установлены достоверные связи между спленэктомией в анамнезе и последующим неблагоприятным течением заболевания. В соответствии с этим диагностическую спленэктомию у больных с неясной спленомегалией следует проводить только после исключения диагноза болезни Гоше, т. е. после биохимического анализа активности β-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови.

Современная тактика ведения пациентов с болезнью Гоше существенно изменилась по сравнению с таковой в конце прошлого столетия. Основой динамического мониторинга являются неинвазивные методы исследований: контроль общего и биохимического анализа крови (1 раз в 3—6 мес.), УЗИ, КТ или МРТ органов брюшной полости

(1 раз в 12–24 мес.), рентгенография и/или МРТ пораженных отделов костно-суставной системы (1 раз в 12–24 мес.). При доказанном диагнозе болезни Гоше не следует проводить повторные пункции и трепанобиопсии костного мозга (для контроля цитопений) и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки) с целью подтверждения диагноза.[3,7]

Крайне опасно оперативное лечение «костных кризов», которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита. Решение о проведении хирургического лечения должно приниматься специалистами, имеющими опыт лечения болезни Гоше. Противопоказано применение кортикостероидов с целью купирования цитопенического синдрома. Не обосновано назначение препаратов железа больным с развернутой картиной болезни Гоше, т. к. анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления» и ассоциируется с тканевой перегрузкой железом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Краснопольская К. Д.* Наследственные болезни обмена веществ. М., 2005; 20–2.

2. *Brady R. O., Kanfer J. N., Shapiro D.* Metabolism of glucocerebrosides: evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher disease. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1965; 18: 221–5.

3. *Zimran A., Kay A., Beutler E.* et al. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. Medicine 1992; 71: 337–53.

4. *Mistry P. K.* Gaucher disease: a model for modern management of a genetic disease. J. Hepatol. 1999; 30: 1–5.

5. *Lee R. E.* The pathology of Gaucher disease. Prog. Clin. Biol. Res. 1982; 95: 177–217.

6. *Weinreb N. J.* Type I Gaucher disease in elderly patients. Gaucher Clin. Persp. 1999; 7(2): 1–8.

7. *Воробьев А. И.* (ред.) Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. М.: Литтера, 2009, 563–6.

8. *Poll L. W., Terk M. R.* Skeletal aspects of Gaucher disease. Brit. J. Radiol. 2002; 75(Suppl. 1): A1–A42.

ТОМ 2 • НОМЕР 2 • АПРЕЛЬ – ИЮНЬ 2009

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

СЕМИНАР ПО ГЕМАТОЛОГИИ

Успешное лечение ритуксимабом больной пожилого возраста с резистентной аутоиммунной гемолитической анемией

Н. В. Цветаева, О. Ф. Никулина, Е. Ю. Варламова, Е. С. Шурхина, М. Г. Дмитриева, Е. М. Грецов, И. А. Воробьев

РЕФЕРАТ

Представлено описание успешного лечения ритуксимабом пожилой больной с резистентной аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА). После 9 мес. ремиссии были выявлены доклинические признаки активации гемолиза с помощью мониторинга среднего уровня креатина в эритроцитах и распределения эритроцитов по плотности. Больной проведено еще два курса ритуксимаба с интервалом в несколько месяцев и оба раза удалось добиться прерывания начинающегося рецидива гемолиза. Общая продолжительность ремиссии АИГА без поддерживающей терапии на сегодня составляет 56 мес. Увеличения частоты инфекций и депрессии гуморального иммунитета не выявили.

Ключевые слова

резистентная аутоиммунная гемолитическая анемия, лечение, ритуксимаб.

Effective treatment of elderly patient with resistant form of AIHA by Rituximab

N. V. Tsvetaeva, O. F. Nikulina, E. U. Varlamova, E. S. Shurkhina, M. G. Dmitrieva, E. M. Gretsov, I. A. Vorobjev

SUMMARY

Review is devoted to the successful treatment of elderly patient with resistant form of AIHA by Rituximab. After 9 months remission we exposed preclinical signs of hemolysis: monitoring of changing creatine level and density of erythrocyte. The patient achieved 2 courses of Rituximab, in both cases the hemolyse was interrupted. Complete remission without supporting therapy has been continuing in 56 months. During observation we didn't find any infection and depression of humoral immunity.

Keywords:

resistant form of autoimmune hemolytic anemia, treatment, rituximab.

Hematological Research Center RAMS, Moscow

Контакты: ntsvet@blood.ru

Принято в печать: 21 мая 2009 г.

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) вызвана повышенным образованием аутоантител к собственным эритроцитам.[1] Различные формы АИГА встречаются с частотой 1 случай на 41 000–1:80 000 жителей, преимущественно у лиц молодого и среднего возраста. Вторичные формы АИГА более распространены, чем первичные, или идиопатические. У пациентов старше 60 лет в большинстве случаев аутоиммунные цитопении вторичны, они предшествуют различным заболеваниям или сопровождают их. Наиболее часто вторичные АИГА развиваются при хронических лимфопролиферативных заболеваниях, некоторых солидных опухолях (рак толстой кишки, желудка, легкого, предстательной железы, яичников), а также при ревматоидном артрите, неспецифическом язвенном колите. В тех случаях, когда у больного любым из указанных заболеваний имеется идиопатическая форма АИГА, сопутствующая, часто комплексная патология затрудняет лечение анемии и нередко оказывает решающее влияние на исход болезни. У врачей, наблюдающих таких больных, при выборе тактики лечения часто возникают серьезные проблемы, обусловленные возрастными особенностями клинических проявлений АИГА и трудностями в применении универсальных общепринятых принципов терапии. Коротко остановимся на особенностях лечения АИГА у лиц преклонного возраста.

Во-первых, пожилые больные, страдающие ишемической болезнью сердца, плохо адаптированы к анемии. Иногда даже незначительное снижение уровня гемоглобина до 90–100 г/л приводит к интенсивным «анемическим» жалобам и усилению или появлению отсутствующих ранее приступов стенокардии и недостаточности кровообращения. При АИГА ишемические последствия анемии более выражены, чем при других формах анемий, поскольку биофизические свойства эритроцитов резко меняются. Фиксированные на мембране аутоантитела приводят к уменьшению свободной площади поверхности эритроцитов, повышению их плотности и потере пластичности. Это вызывает нарушение микроциркуляции

Гематологический научный центр РАМН, Москва

и гипоксию органов и тканей, поэтому у пожилых больных значительно чаще, чем в более молодом возрасте, возникает потребность в заместительных трансфузиях эритроцитов. Зачастую «стандартный ориентир» при назначении переливаний донорских эритроцитов — концентрация гемоглобина менее 70–75 г/л — для таких пациентов оказывается неприемлемым. Предел анемизации без появления жалоб и симптомов ишемии порой составляет 85, а то и 95 г/л. В то же время быстрое возмещение клеточной массы циркулирующей крови при исходной сердечной недостаточности может спровоцировать артериальную гипертензию и аритмию.

Еще одна особенность пожилых больных — плохая переносимость кортикостероидной терапии, которая является общепризнанной стандартной первой линией лечения АИГА. С помощью этой терапии у большинства больных гемолиз удается купировать через 2–4 нед. Однако достижение полного ответа (ремиссии) возможно только при длительном, часто на протяжении многих месяцев, приеме преднизолона в адекватной дозе — 1 мг/кг, что редко соблюдается при лечении пожилых пациентов из-за возникающих осложнений. Быстрое снижение дозы и, тем более, попытка отмены препарата через 1–3 мес. всегда заканчиваются рецидивом и повторным назначением преднизолона. Все это создает порочный круг, приводящий к развитию характерных для кортикостероидных гормонов побочных эффектов (ожирение, задержка жидкости, остеопороз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, повышение тромбогенного риска, обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек, желчного пузыря, легких и др.), которые могут иметь более тяжкие последствия, чем сам гемолиз.

В тех случаях, когда альтернативные виды лечения — иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, 6-меркаптопурин) и спленэктомия — оказываются недостаточно эффективными, возврат к лечению кортикостероидами нередко ведет к усугублению тяжести ранее полученных осложнений и ухудшает течение сопутствующих пожилому возрасту заболеваний, которые могут стать фатальными. Резистентные формы АИГА составляют около 20–30 % случаев. Септические осложнения и тромбозы — основные причины смерти больных резистентной АИГА.

Спленэктомия — наиболее эффективный способ прерывания гемолиза в молодом возрасте. Однако у пожилых больных спленэктомия, как и любое оперативное вмешательство, повышает риск развития гипостатической пневмонии, сердечно-легочной декомпенсации, тромботических и инфекционных осложнений. Кроме того, возрастной фактор риска усугубляется практически неизбежным синдромом аспленического тромбоцитоза.

В течение последних 5 лет появились сведения об успешном использовании в лечении резистентных форм АИГА ритуксимаба.[2-5] Ритуксимаб (МабТера®, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария) представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1 κ-типа, имеющее человеческий константный и мышиный вариабельный регионы. Действие ритуксимаба направлено против антигена CD20, трансмембранного белка, который участвует в транспорте кальция к ядру клетки. Антиген CD20 экспрессируется на лимфоцитах всех стадий дифференцировки и не экспрессируется на стволовых и плазматических клетках, что делает его безопасным для этих клеток. Соединяясь с антигеном CD20 на поверхности лимфоцита, ритуксимаб индуцирует комплементзависимую и независимую от комплемента цитотоксичность и апоптоз.[6-9] Препарат, разработанный для лечения В-клеточных лимфатических опухолей, продемонстрировал высокую эффективность при различных аутоагрессивных заболеваниях (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Крона, ревматоидный артрит, АИГА), вызывая ремиссии в 50–80 % ранее резистентных случаях болезни.[7,10-12] Возраст пациентов, получавших ритуксимаб, варьировал в очень широких пределах,[13] однако подробные сообщения о результатах терапии АИГА у лиц пожилого возраста единичны.

Наиболее частый режим введения ритуксимаба при большинстве заболеваний — 375–500 мг/м^2 4–6–8 раз с недельным интервалом.[7-9,14] Хотя масса лимфоцитов, с которой взаимодействует препарат при аутоагрессивных болезнях, несравненно меньше, чем при опухолевых В-клеточных лимфопролиферативных процессах, имеется лишь единичное сообщение об эффективном использовании уменьшенной курсовой дозы ритуксимаба при АИГА.[15] Число В-лимфоцитов периферической крови уже после первого введения препарата резко снижается. Оно начинает восстанавливаться через 6 мес. после окончания лечения, возвращаясь к нормальному уровню между 9-м и 12-м месяцем, что часто совпадает с рецидивом гемолиза.[9,16]

Мы приводим собственное наблюдение продолжительной ремиссии у больной 66 лет с резистентной, непрерывно рецидивирующей АИГА.

Больная М., 66 лет, наблюдается в ГНЦ РАМН (Москва) с октября 1999 г. Диагноз аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми агглютининами установлен на основании анемии (гемоглобин — 53 г/л, эритроциты — $2{,}3 \times 10^{12}$/л), ретикулоцитоза (59 ‰), положительной прямой пробы Кумбса (1:64), повышения уровня непрямого билирубина до 45 мкмоль/л, выделения темной мочи с отсутствием гемосидерина.

В 1990 г. перенесла мастэктомию и лучевую терапию по поводу рака левой молочной железы. Возможные причины вторичной АИГА были исключены. Первоначально прием преднизолона (в дозе 40–100 мг/сут) в течение 3–4 нед. купировал многочисленные гемолитические кризы. Во время лечения декомпенсировались сахарный диабет типа 2, гипертоническая болезнь с недостаточностью кровообращения и прогрессировало ожирение. В связи с этим были последовательно и без стойкого эффекта применены различные варианты альтернативной терапии в сочетании с малыми дозами преднизолона (40 мг/сут): циклофосфамид в суммарной дозе 3000 г, плаквенил 600 мг/сут, спленэктомия (2000 г.), затем — азатиоприн, винкристин, лимфоцитаферез. В феврале 2002 г. попытка проведения лимфоцитафереза осложнилась тромбозом правой подключичной вены. Введение гепарина 1200 ЕД/ч в течение 3 нед. привело к ликвидации тромба. В дальнейшем, с 18.02.2002 г. больной проводили поддерживающую терапию варфарином в дозе 5 мг/сут, тромбо-АСС 100 мг/сут и фолиевой кислотой. Нестандартные короткие курсы терапии преднизолоном по 30 мг 5–7 дней каждые 3 нед. сдерживали развитие тяжелых гемолитических кризов около полугода и не приводили к выраженному повышению уровня сахара крови (8–12 ммоль/л). Гемоглобин с колебаниями 89–112 г/л и ретикулоцитоз до 50 ‰ говорили о продолжающемся перманентном гемолизе, который сопровождался повышением температуры до 37,5–38 °С.

В январе 2004 г. развернулась более тяжелая, чем всегда, клиническая картина острого гемолитического криза со снижением гемоглобина до 31 г/л, с ретикулоцитозом до 200 ‰, повышением непрямого билирубина до 36 мкмоль/л, лихорадкой до 38,5 °С. Несмотря на введение преднизолона в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 3 дней, гемолиз не прекратился. Появилась боль в нижних конечностях. В городской больнице № 15 г. Москвы, где лечилась больная, был диагностирован тромбоз поверхностных бедренных вен. Проводилось лечение переливанием отмытых эритроцитов, цефобидом, фраксипарином (1,2 мл/сут).

Для дальнейшего лечения больную перевели в ГНЦ РАМН. При поступлении 16.02.04 состояние крайне тяжелое. Температура тела до 40 °С. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные, отмечается желтушность склер. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхания 30 в минуту. Тахикардия до 120 уд./мин. Печень пальпировалась на 1–2 см ниже реберной дуги. В области подкожных вен левой голени и передней поверхности бедра с переходом на переднюю стенку живота на большом протяжении отмечались покраснение, уплотнение и боль по ходу вен.

В клиническом анализе крови: гемоглобин — 78 г/л, эритроциты — 2,32 × 10^{12}/л, лейкоциты — 21,6 × 10^{9}/л, тромбоциты — 369 × 10^{9}/л, ретикулоциты — 190 ‰. В биохимическом анализе крови: ЛДГ — 1223 ЕД/л, непрямой билирубин — 38 мкмоль/л, прямая проба Кумбса положительная (1:68). Также были положительны другие тесты, характеризующие гемолиз: повышен средний уровень креатина в эритроцитах до 3,18 мг/л (норма 0,35–0,80 мг/л), отмечалось ухудшение деформируемости эритроцитов. Коагулограмма: АЧТВ — 35 с (норма 32 с), тромбиновое время 15 с (норма 14 с), антитромбин III — 104 %, резкое замедление XIIa-зависимого фибринолиза до 85 мин (норма 6–12 мин), сахар крови 20–25 ммоль/л. Гетерозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (ген *MTHFR*) и ингибитора активатора плазминогена усугубляла и без того высокий тромбогенный риск, связанный как с возрастом, ожирением, сахарным диабетом, так и с активным гемолизом.

Был установлен диагноз: АИГА с неполными тепловыми агглютининами, резистентная форма, гемолитический криз, состояние после спленэктомии в 2000 г.; тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей; тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии; правосторонняя нижнедолевая пневмония, ДВС-синдром; бактериальный сепсис (*Staphylococcus aureus*), вторичная B_{12}-дефицитная анемия; гипертоническая болезнь II стадии; декомпенсированный сахарный диабет типа 2.

Нарастала дыхательная недостаточность, в связи с чем больная была переведена в отделение реанимации для искусственной вентиляции легких. Проводилась массивная антибактериальная терапия (тиенам, максипим, сульперазон, ванкомицин), в связи с обнаружением в посевах из зева и мочи *Candida albicans* — противогрибковая терапия дифлюканом и орунгалом. После обнаружения в лаважной жидкости при бронхоскопии ДНК вируса простого герпеса 1–2-го типа (в периферической крови титр IgG вируса простого герпеса 1–2-го типа — 1:12 800) и 5 пневмоцист в поле зрения к терапии были добавлены валтрекс и бисептол. Введение внутривенно иммуноглобулина (габриглобин 50 г) не привело к купированию ни инфекционного процесса, ни гемолиза (гемоглобин 70–57 г/л). Попытка лечения винкристином была прекращена из-за очередного инфекционного процесса. Кратковременного уменьшения гемолиза (на 6–9 дней) теперь удавалось добиться только пульс-терапией метилпреднизолоном (всего проведено 4 курса пульс-терапии метилпреднизолоном по 500 мг внутривенно капельно подряд 3 дня с перерывом в течение 2–3 нед.). Каждый раз введение кортикостероидов сопровождалось быстрой декомпенсацией сахарного диабета (повышение сахара крови до 20 ммоль/л), рецидивом инфекции и повышением АД. Круглосуточное введение гепарина по 1500 ЕД/ч позволило поддерживать гипокоагуляцию (АЧТВ — 44 с, ПТИ — 76 %, тромбиновое время — 21 с). В связи с ДВС-синдромом, а также для снижения уровня аутоантител проведено 8 сеансов плазмообмена. Объем удаленной плазмы составил 6 л с адекватным замещением свежезамороженной плазмой и 10% альбумином. Больная находилась в отделении реанимации 47 дней, 29 из них применялась ИВЛ.

Совокупность проводимых мероприятий привела к постепенному улучшению состояния больной, снизилась температура тела до субфебрильных цифр, стабилизировался гемоглобин в пределах 88–98 г/л, ретикулоцитоз 35–50 ‰, уменьшился лейкоцитоз, нормализовался уровень сахара в крови. При компьютерной томографии легких установлено полное разрешение пневмонии. Повторные посевы крови стерильны. Сохранялись обширные пролежни на пятках и крестце.

Вскоре гемолиз начал усиливаться, снова появилась субфебрильная температура, и, не дожидаясь очередного гемолитического криза, 20 и 27 мая 2004 г. проведено лечение Мабтерой по 500 мг внутривенно капельно в течение 6 ч. Побочных эффектов терапии Мабтерой не было. Через 14 дней в анализах крови констатировали тенденцию к повышению уровня гемоглобина с 98 до 120 г/л. Полный

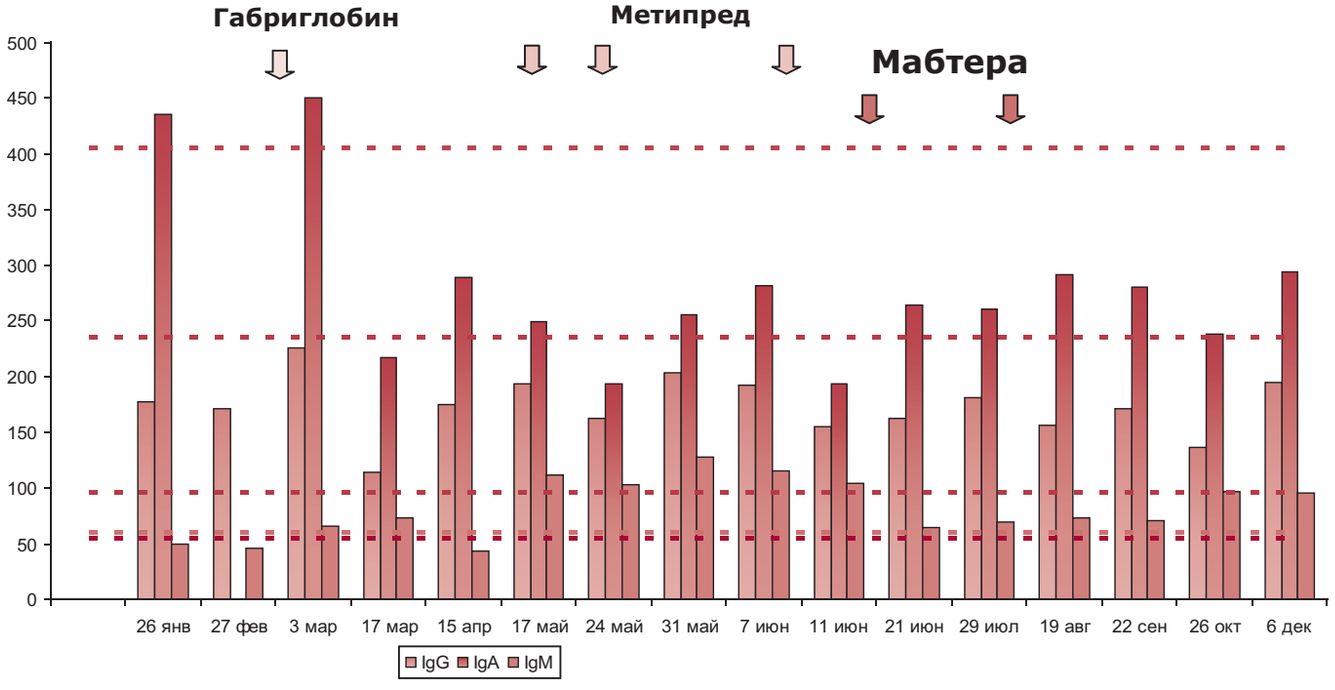

Рис. 1. Изменение уровня иммуноглобулинов в период лечения

эффект проявился в течение 1 мес.: уровень гемоглобина достиг 153 г/л, эритроциты — $5{,}28 \times 10^{12}$/л, лейкоциты — $7{,}3 \times 10^{9}$/л, тромбоциты — 393×10^{9}/л, ретикулоциты — 13 ‰, палочкоядерные — 2 %, базофилы — 3 %, эозинофилы — 2 %, нейтрофилы — 17 %, лимфоциты — 67 %, моноциты — 9 %, СОЭ — 20 мм/ч. Уровень креатина в эритроцитах — 0,56 мг/л (в норме 0,35–0,80 мг/л), увеличились ранее резко сниженные деформируемость и фильтруемость эритроцитов. Эти показатели впервые за многие годы вернулась к норме. После введения Мабтеры дефицита гуморального иммунитета, оцениваемого мониторированием иммуноглобулинов G, A и M, не отмечалось (рис. 1). В сыворотке крови уровень иммуноглобулинов трех классов за период наблюдения после введения Мабтеры всегда оставался в пределах нормы (IgG, IgA и IgM составили 169 ± 84,6, 169 ± 84,67 и 92,9 ± 46,4 МЕ/мл соответственно), тогда как до этого несколько раз отмечали низкие показатели IgM.

Обращало на себя внимание то, что в периферической крови CD20+ B-лимфоциты перестали определяться к концу недели после первого введения ритуксимаба. Такой результат обосновал укорочение продолжительности курса лечения Мабтерой до 2 нед. Через 7 мес. уровень B-клеток постепенно повысился до 3 % (06.12.04), а затем — до 13 %.

Ни клинических, ни лабораторных признаков гемолиза за 7 мес. наблюдения (с июня по декабрь 2004 г.) не отмечалось: гемоглобин — 145,4 ± 3,3 г/л, непрямой билирубин — 8 ± 1,7 мкмоль/л, креатин в эритроцитах — 0,552 ± 0,038 мг/л, ретикулоциты — 11 ± 2,9 ‰.

Только через 9 мес. (в феврале 2005 г.) вновь был обнаружен ретикулоцитоз до 30 ‰ при нормальном уров-

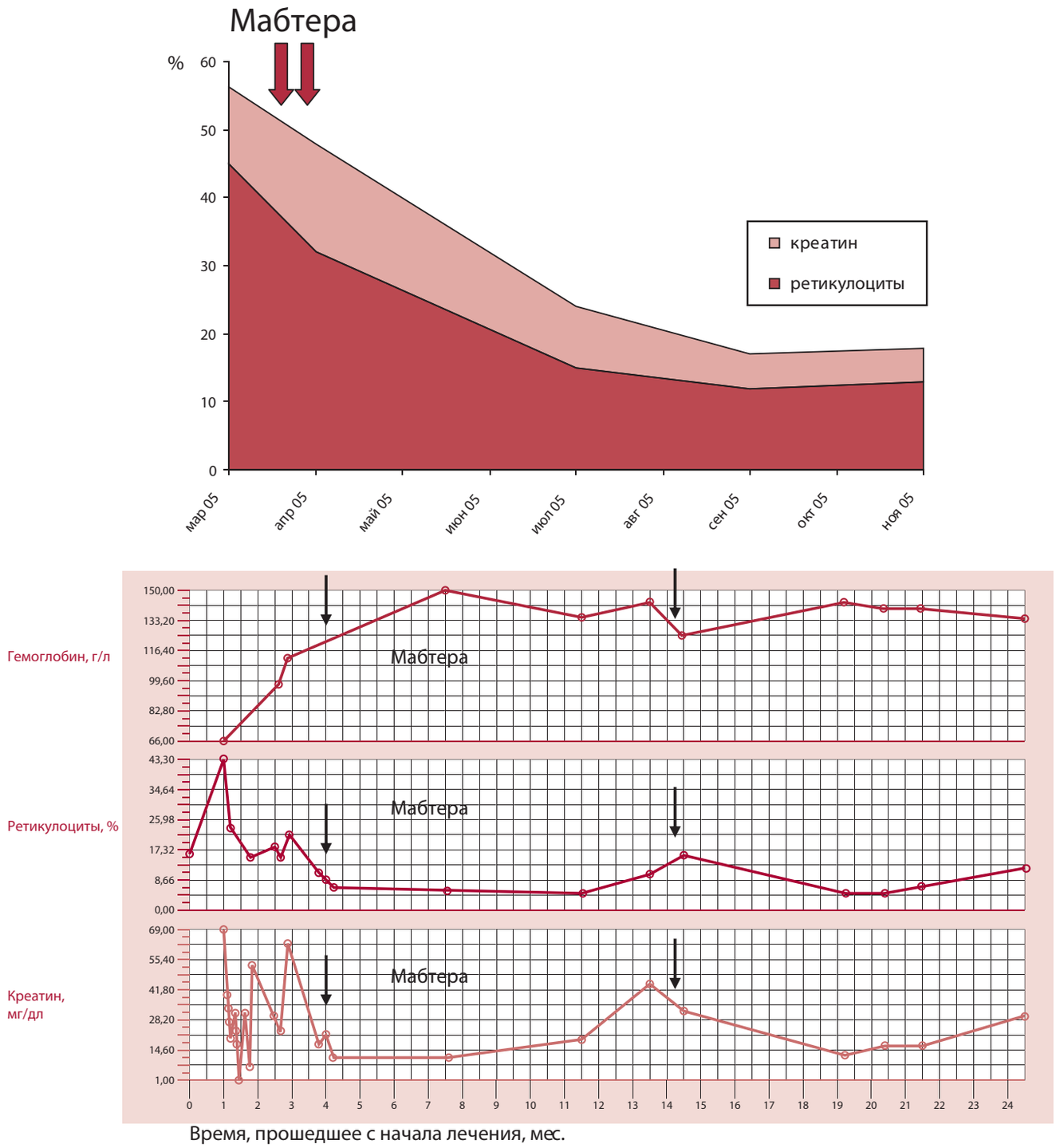

Рис. 2. Динамика показателей ретикулоцитов и среднего содержания креатина в эритроцитах, после повторного курса введения ритуксимаба, предупреждающего рецидив гемолиза

не гемоглобина (132 г/л), увеличение тяжелой фракции эритроцитов сначала до 7,8 % (норма 0,3 ± 0,3 %), а затем до 16,8 %, а также повышение уровня креатина в эритроцитах до 2 норм, свидетельствующее об «омоложении» циркулирующих эритроцитов. Это дало основание повторить введение Мабтеры в первоначальном режиме и повторно добиться ремиссии АИГА продолжительностью 8 мес. Динамика показателей ретикулоцитов и среднего содержания креатина в эритроцитах после повторного курса ритуксимаба, предупреждающего рецидив гемолиза, представлена на рис. 2, где прослеживается плавное восстановление обоих ранее повышенных показателей до нормы.

В последующем было проведено еще два аналогичных курса лечения Мабтерой (по 500 мг в 1-й и 8-й дни) с интервалом в несколько месяцев и каждый раз удавалось добиваться прерывания начинающегося рецидива гемолиза. На сегодняшний день состояние больной стабильно, общая продолжительность ремиссии АИГА составляет 56 мес.

Завершая анализ данного наблюдения, подчеркнем, что такой успех терапии ритуксимабом не случаен. В мировой практике Мабтерой успешно пролечены сотни пациентов с аутоагрессивными болезнями, среди которых резистентной АИГА принадлежит относительно скромное место. Однако наш опыт лечения больных АИГА достаточен для понимания важнейшей роли данного препарата. В наших наблюдениях применение Мабтеры изменило пессимистический прогноз у 8 из 10 больных. Среди них особый интерес представляют результаты лечения больной Р. 70 лет, у которой ритуксимаб был использован сразу после безуспешного в течение 2 мес. лечения преднизолоном, вызвавшего тяжелые осложнения в виде стенокардии напряжения, остеопороза с переломом двух грудных позвонков и астеноневротической реакции. У этой больной явный ответ на лечение ритуксимабом был несколько отсрочен, но, отчетливо проявившись лишь через 1,5 мес., сохранялся в течение 4 мес. без поддерживающей терапии. Таким образом, применение ритуксимаба у больной с резистентной формой АИГА привело к стойкому прекращению гемолиза без какой бы то ни было поддерживающей терапии и побочных эффектов.

Введение ритуксимаба вызывает истощение пула В-клеток, но частота инфекционных осложнений не превышает ожидаемую для данной популяции больных. По данным литературы, частота инфекционных осложнений составляет примерно 16 %.[6] Как правило, это банальные нетяжелые инфекционные заболевания, которые быстро купируются с помощью антибактериальной терапии. Противопоказанием для назначения ритуксимаба является вирусный гепатит В и носительство HBs-антигена, поскольку описаны случаи развития фульминантных форм гепатита В после лечения ритуксимабом лимфопролиферативных заболеваний у носителей HBs-антигена. Тем не менее высказывается мнение, что этот вопрос требует тщательного анализа и сопоставления возможных рисков.[17]

Приведенные случаи позволяют высоко оценить перспективу внедрения ритуксимаба в геронтологическую практику, где длительные курсы глюкокортикоидов не желательны, а спленэктомия является крайней мерой из-за высокой степени хирургического риска и аспленических гипертромбоцитозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Идельсон Л. И.* Приобретенные гемолитические анемии. В кн.: Руководство по гематологии. А. И. Воробьев (ред.). М.: Ньюдиамед, 2005; 3: 261–74.

2. *Erdozain J. G., Ruiz Irastorza G., Egurbide M. V.* Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. Haematologica 2004; 89(9): ECR 34.

3. *Hofer S., Hunziker S., Dirnhofer S.* Rituximab effective in a patient with refractory autoimmune haemolytic anaemia and CD20 negative multiple myeloma. Br. J. Hematol. 2003; 122(iss 4): 690.

4. *Ramanathan S., Koutts. J., Hertzberg M. S.* Two cases of refractory warm autoimmune hemolytic anemia treated with rituximab. Am. J. Hematol. 2005; 78(2): 123–6.

5. *Webster D., Richie B., Mant M.* Prompt response to rituximab of severe hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. Am. J. Hematol. 2004; 75(4): 258–9.

6. *Trape G., Fianchi L., Lei M.* et al. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal antibody treatment for refractory hemolytic anemia in patients with limphoproliferative disorders. Haematologica 2003 Feb; 222.

7. *Robak T.* Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias. Eur. J. Hematol. 2004; 72(2): 79–88.

8. *Cerny T., Borisch B., Introna M., Johnson P.* Mechanism of action of rituximab. Anticancer Drugs 2002 Nov; 13(Suppl. 2): 3–10.

9. *Raff M. E., Carner K., Chambers K.* Depletion of B cells in vitro by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994; 83(2): 435–45.

10. *Galor A., O'Brien T.* Rituximab treatment for relapsed autoimmune hemolytic anemia in Evans syndrom. Int. J. Hematol. 2003; 78(4): 335–6.

11. *Perrota S., Locatelli F., Manna L. A.* Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life threatening autoimmune haemolytic anemia in a patient with systemic lupus erythematosus. Br. J. Haematol. 2002; 116(2): 465–7.

12. *Rastetter W., Molina A., White C. A.* Rituximab: expanding role in therapy for lymphom and autoimmune disease. Ann. Rev. Med. 2004; 55: 477–503.

13. *Motto D. G., Williams J. A., Boxer L. A.* Rituximab for refractory childhood AIHA. Isr. Med. Assoc. J. 2002; 4(11): 1006–8.

14. *Gupta N., Kavuru D., Patel D.* Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia. Leukemia 2002; 16: 2092–5.

15. *Shanafelt T. D., Madueme H. L., Wolf R. C.* Rituximab for immune cytopenia in adults: ITP, AIHA and Evans syndrom. Mayo Clin. Proc. 2003; 78(11): 1340–6.

16. *Melaughlin P.* Rituximab: perspective on single agent experience and future direction in combination trials. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2001; 40: 3–16.

17. *Perez-Calvo J., Murashige N., Fuertes M.-A.* et al. The Safety of Rituximab in hepatitis C virus (HCV) positive patients? J. Applied Res. 2004; 4(3): 470–4.

Материалы 35-го ежегодного конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга — EBMT (Гетеборг, март — апрель 2009 г.)

Подготовила К. Н. Мелкова

Ежегодно в Европе выполняется около 10 000 аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), половина из которых неродственные, и около 16 000 аутологичных ТГСК. В Северной Америке количество трансплантаций составляет соответственно 7000 и 10 000 в год. С 29 марта по 01 апреля 2009 г. в г. Гетеборге (Швеция) проходил 35-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга (EBMT), в работе которого участвовали представители 527 центров из 57 стран.

Научная программа конгресса включала проведение симпозиумов, образовательных сессий и рабочих совещаний, посвященных специфическим проблемам ТГСК, отдельно обсуждались вопросы показаний к трансплантации и результаты научных исследований, лежащих в основе принятия решений при проведении трансплантации. Много внимания было уделено вопросам патофизиологии и клиники хронической РТПХ (реакция «трансплантат против хозяина»), проблемам трансплантации в педиатрии.

Не имея возможности сколько-нибудь полно осветить в коротком обзоре всю научную и клиническую информацию, представленную на конгрессе, остановимся на новых сведениях по вопросам использования метода ТГСК при наиболее распространенных гемобластозах взрослых.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

В материалах 35-го ежегодного конгресса EBMT, посвященных лечению острых лейкозов (ОЛ), интерес представляет несколько определенных положений.

Расширение показаний к аллогенной трансплантации в программе первой линии терапии ОМЛ

На 34-м конгрессе EBMT в 2008 г. было убедительно показано, что больные острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) из группы высокого риска по данным цитогенетического исследования имеют лучшие отдаленные результаты, если в первой ремиссии заболевания им была выполнена трансплантация аллогенных ГСК (алло-ТГСК). Таким образом, сегодня диагноз ОМЛ высокого цитогенетического риска является показанием к поиску донора и проведению аллогенной трансплантации.

В этом году на 35-м конгрессе EBMT представлены материалы о целесообразности выполнения алло-ТГСК в качестве консолидации первой ремиссии также при ОМЛ промежуточного цитогенетического риска, а в некоторых случаях — и больным из группы низкого цитогенетического риска.

Например, японская группа исследователей продемонстрировала результаты лечения 2027 больных ОМЛ, достигших первой ремиссии после 1–2 курсов индукционной химиотерапии (ХТ). У 1527 больных ХТ была продолжена, а 500 больным выполнена алло-ТГСК. В большинстве случаев (75 %) алло-ТГСК проводилась после миелоаблативного кондиционирования, а у 25 % больных — после редуцированной интенсивности кондиционирования (РИК). Трансплантат чаще получали от HLA-совместимого донора — родственного (44 %) или неродственного (36 %). Трансплантат, полученный от HLA не полностью совместимого родственного донора, был использован только у 8 % больных. Еще в 13 % случаев в качестве источника ГСК для трансплантации использовали пуповинную кровь (ПК).

Частота рецидива ОМЛ в течение 3 лет была значительно выше в группе больных, получавших только ХТ, по сравнению с пациентами, которым была проведена алло-ТГСК, рецидивы возникли у 65 % больных, получавших ХТ, и у 21 % перенесших трансплантацию ($p < 0{,}0001$). Эта закономерность прослеживалась в группах больных с различным цитогенетическим риском. В группе пациентов с алло-ТГСК, несмотря на более высокую летальность вне связи с рецидивом (23 *vs* 5 %), существенно лучше была как 3-летняя выживаемость без рецидива (62 *vs* 33 %), так и общая выживаемость (ОВ) (67 *vs* 57 %) ($p < 0{,}0001$). При использовании многофакторного анализа было показано, что алло-ТГСК в первой ремиссии улучшает общую и безрецидивную выживаемость не только в группе больных ОМЛ высокого риска, но и в группе промежуточного риска ($p < 0{,}0001$), в т. ч. у пациентов старше 50 лет. Авторы работы считают, что в настоящее время алло-ТГСК по праву может считаться наилучшей стратегией постремиссионной терапии пациентов с ОМЛ промежуточного риска.

Другой исследовательской группой представлены результаты лечения больных ОМЛ промежуточного риска в первой ремиссии, у 30 из которых была выполнена алло-ТГСК. Трансплантация проводилась от родственного (43 %) и неродственного (57 %) доноров после миелоаблативной подготовки бусульфаном и циклофосфаном (40 %) или РИК флударабином и мелфаланом (60 %). Группу контроля составили 19 больных, не имевших донора или отказавшихся от алло-ТГСК и продолживших ХТ. Летальность, связанная с лечением, в группах алло-ТГСК и ХТ составила 16 и 11 %, а частота рецидива — 10 и 53 % соответственно. Прогнозируемая 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость после алло-ТГСК составили 84 и 60 %, а в группе ХТ — 40 и 31 % соответственно. Таким образом, анализ результатов лечения больных ОМЛ промежуточного риска в первой ремиссии с использованием программ, включавших только ХТ или алло-ТГСК, показал, что при сравнимом уровне летальности, связанной с лечением ($p = 0{,}69$), выполнение алло-ТГСК значительно улучшает безрецидивную выживаемость ($p = 0{,}001$) и уменьшает частоту рецидива ($p = 0{,}002$). Имеется также тенденция улучшения ОВ в группе алло-ТГСК ($p = 0{,}10$).

Как известно, результаты цитогенетического исследования при установлении диагноза во многом определяют прогноз и тактику лечения больного ОМЛ. Около 50 % больных ОМЛ имеют нормальный кариотип и относятся к категории промежуточного риска. Дополнительное обследование, выявляющее у некоторых из этих пациентов молекулярные дефекты, показывает, что группа больных промежуточного риска очень гетерогенна, что позволяет выделить подгруппы пациентов, требующих различной постремиссионной терапии. Например, у больных ОМЛ с нормальным кариотипом, имеющих мутации генов *NPM1* и *CEBPA*, прогноз сходен с таковым у пациентов низкого цитогенетического риска, поэтому они не имеют явных показаний к алло-ТГСК в ранней фазе заболевания. Напротив, обнаружение определенного нарушения гена *FLT3* (internal-tandem duplication — ITD) ассоциируется с высоким риском рецидива ОМЛ и может быть основанием к раннему (в первой ремиссии) использованию алло-ТГСК в программе лечения больного, хотя пока эффективность алло-ТГСК в этой группе пациентов четко не доказана.

Дополнительные клинически значимые мутации выявлены и у пациентов из группы низкого цитогенетического риска. Например, известно, что у $^1/_3$ больных ОМЛ с t(8;21) или inv(16) возникают рецидивы. Недавно обнаружено, что мутация гена *c-kit* ассоциируется с высоким риском рецидива у больных этой группы. В настоящее время открывается протокол интенсификации терапии первой линии больных ОМЛ низкого цитогенетического риска, но с мутацией *c-kit*. Протокол включает использование алло-ТГСК в первой ремиссии.

В качестве иллюстрации влияния мутаций некоторых генов на исход терапии ОМЛ группа врачей из Испании представила результаты своего исследования. У 181 больного ОМЛ промежуточного и высокого цитогенетического риска после 1–2 курсов индукции ремиссии и консолидации высокими дозами цитозара в зависимости от наличия или отсутствия донора выполняли либо алло-ТГСК, либо аутологичную трансплантацию (ауто-ТГСК). По результатам цитогенетического и молекулярного обследования (определение генотипа *NPM1/FLT3-ITD*) пациентов разделили на три группы: 1) группа промежуточного цитогенетического риска с благоприятным генотипом (имеются мутации *NPM*, соотношение *FLT3/ITD* < 0,3), всего 36 больных; 2) группа промежуточного цитогенетического риска с неблагоприятным генотипом (мутации *NPM* отсутствуют и/или соотношение *ITD/FLT3* > 0,3), в эту группу вошел 81 больной; 3) группа высокого цитогенетического риска, к которой отнесены 32 больных. ОВ в течение 5 лет составила в трех группах 63 ± 9, 29 ± 5 и 7 ± 5 % соответственно ($p < 0{,}001$). Прогнозируемая ОВ в течение 5 лет у пациентов первой группы после ауто-ТГСК и алло-ТГСК были сравнимы (77 ± 12 %), тогда как выживаемость больных 2-й и 3-й групп, получивших алло-ТГСК в первой ремиссии, значительно выше, чем при других вариантах лечения ($p = 0{,}019$). Она составила 58 ± 10 % по сравнению с 22 ± 6 % при лечении без трансплантации. Авторы заключают, что выполнение алло-ТГСК в первой ремиссии улучшает прогноз у больных ОМЛ высокого цитогенетического риска и промежуточного цитогенетического риска с неблагоприятным генотипом, и считают необходимой политику активного поиска альтернативных доноров для больных этих групп.

Возрастание роли ТГСК из альтернативных источников

В связи с ограниченностью терапевтических возможностей ХТ и ауто-ТГСК, а также с расширением показаний к алло-ТГСК при лечении ОМЛ возникает вопрос о подборе донора для трансплантации. Поскольку HLA-идентичный родственный донор имеется только у небольшой части пациентов, нуждающихся в алло-ТГСК, возрастает роль трансплантации с использованием альтернативных источников ГСК: клеток костного мозга (КМ) от неродственных доноров и стволовых клеток периферической крови (СКПК), пуповинной крови (ПК), гаплоидентичных доноров.

Важность HLA-совместимости при неродственных пересадках и ее влияние на исход лечения ОМЛ продемонстрировали итальянские исследователи. Анализируемая группа включала 60 пациентов, 24 из которых находились в первой ремиссии, 8 — во второй и 28 — в более продвинутых фазах болезни. В 1-ю группу вошло 23 больных с полностью совместимым донором (10/10 антигенов), во 2-ю группу — 37 пациентов, имевших несовместимость с донором по 1–3 антигенам. При проведении алло-ТГСК в первой ремиссии посттрансплантационная летальность в течение года составила в 1-й и 2-й группах 7 и 30 % соответственно, частота рецидива в течение 4 лет — 0 и 14 % и 4-летняя ОВ — 92 и 60 % соответственно. При выполнении алло-ТГСК на более продвинутых стадиях ОМЛ в 1-й и 2-й группах посттрансплантационная летальность составила 45 и 46 %, частота

рецидива — 14 и 77 %, ОВ в течение 4 лет — 52 и 10 % соответственно. Таким образом, при совместимости донора и реципиента (10/10) результаты миелоаблативной неродственной трансплантации при ОМЛ оказались успешными при проведении ее как в первой ремиссии, так и на более продвинутой стадии болезни. Это также является свидетельством того, что, по всей вероятности, при неродственных пересадках эффект «трансплантат против лейкоза» не связан непосредственно с увеличением частоты РТПХ.

В одном из исследований, включившем 76 пациентов в возрасте 50 лет и более, было показано, что у больных ОМЛ старшего возраста, т. е. в ситуациях, когда родственный HLA-идентичный сиблинг может оказаться очень пожилым, при проведении алло-ТГСК использование молодого неродственного HLA-идентичного донора дает, по крайней мере, не худшие результаты.

Роль алло-ТГСК в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ)

Мнения об использовании ТГСК при лечении ОЛЛ, представленные на конференции, можно суммировать следующим образом.

Алло-ТГСК остается единственным способом излечения многих пациентов с ОЛЛ, по результатам многофакторного анализа выполнение трансплантации по современным методикам (после 2004 г.) явилось определяющим для улучшения ОВ взрослых больных ОЛЛ. Пациентам с ОЛЛ группы высокого риска на момент диагноза, а также медленно отвечающим на стандартную индукционную терапию или имевшим рецидив в большинстве центров планируют проведение алло-ТГСК. При отсутствии родственного совместимого донора должна выполняться неродственная пересадка, главным образом, после миелоаблативного кондиционирования, преимущественно включающего тотальное терапевтическое облучение. Статус болезни на момент трансплантации и развитие хронической РТПХ — главные факторы, определяющие вероятность рецидива после алло-ТГСК. Родственная и неродственная трансплантации в первой ремиссии ОЛЛ имеют сходные отдаленные результаты, в т. ч. при Ph+ ОЛЛ. Иматиниб рекомендуют использовать при Ph+ ОЛЛ как до алло-ТГСК, так и после нее. Показано, что препарат хорошо переносится и не увеличивает летальности, связанной с трансплантацией. Алло-ТГСК — метод терапии, потенциально излечивающий ОЛЛ взрослых — заболевание, при котором другие способы лечения имеют минимальный шанс на полный успех. Алло-ТГСК должна чаще использоваться в первой ремиссии ОЛЛ, чем применялась в течение последних 20 лет.

Недостаточная трансплантационная активность при лечении ОЛ

По мнению рабочей группы по ОЛ (Acute Leukaemia Working Party of EBMT), в настоящее время донор для трансплантации может быть подобран всем больным ОЛ, имеющим показания к алло-ТГСК. Тем не менее трансплантация выполняется не всем нуждающимся. Было проведено исследование активности 31 европейского трансплантационного центра по поиску HLA-идентичных сиблингов и альтернативных доноров и выполнению алло-ТГСК у взрослых больных ОЛ, имеющих показания для такого вида лечения.

С 2003 по 2006 г. 702 пациента с ОЛ были взяты под наблюдение в 31 центре, у 490 из них был ОМЛ, у 212 — ОЛЛ. Большинству пациентов (80 %) HLA-типирование выполнено при постановке диагноза (443) или в первой ремиссии (172), у 75 больных — в более продвинутой фазе болезни, только 12 пациентам трансплантация не планировалась. Родственный HLA-идентичный донор был обнаружен у 309 (44 %) пациентов, но показания к родственной трансплантации определены только у 269. Большинству пациентов, имеющих идентичного сиблинга, запланированная алло-ТГСК выполнена в течение года от момента проведения типирования (215 больных, 80 %). Показания к алло-ТГСК от альтернативного донора установлены в 202 случаях, но поиск альтернативного донора осуществлялся только для 108 (51 %) больных. В течение года неродственная алло-ТГСК проведена только 30 % больных. Отмечено малое количество обращений для поиска идентичной ПК и гаплоидентичного донора. Авторы работы предполагают, что недостаточная активность по поиску неродственного донора обусловлена наличием некоторого предубеждения по отношению к этому виду лечения как у пациентов, так и в трансплантационных центрах.

В итальянском ретроспективном исследовании, включившем 282 пациента в период с января 2004 г. по ноябрь 2008 г., было показано, что 81,2 % всех кандидатов на алло-ТГСК смогли получить это лечение, в т. ч. в 56,4 % случаев алло-ТГСК была проведена от альтернативных доноров. При этом общая частота выполнения алло-ТГСК в группе больных ОМЛ составила 90,7 %.

ЗАВИСИМОСТЬ ИСХОДА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОТ ХАРАКТЕРИСТИК ИСТОЧНИКА АЛЛОГЕННЫХ ГСК

В настоящее время в качестве источника для алло-ТГСК приблизительно в 70 % случаев используются СКПК, традиционный источник ГСК, костный мозг используется приблизительно у 25 % больных, доля ПК составляет около 5 % при алло-ТГСК. Для выполнения неродственной трансплантации донор КМ/СКПК и реципиент должны совпадать по HLA-A, -B, -C, -DRB1 антигенам 8/8 (допускается совпадение 7/8). Для ПК допускается совпадение 6/6 и даже 4/6 по HLA-A, -B и -DRB1, доза перелитых ядросодержащих клеток (ЯСК) в трансплантате должна быть равна или более $2,5 \times 10^7$/кг массы тела реципиента.

Чтобы выяснить сравнительную эффективность различных источников неродственных ГСК были рассмотрены исходы 1240 трансплантаций после миелоаблативной подготовки у взрослых с ОЛ (707 ОМЛ, 533 ОЛЛ). Медиана наблюдения составила 2 года. Статус болезни на момент трансплантации был сходен в группах сравнения (идентичные 8/8 КМ и СКПК, не полностью идентичные 7/8 КМ и СКПК, ПК). Пациенты, получившие ПК, были моложе и чаще имели диагноз ОЛЛ; HLA-совместимость ПК и реципиента в 74 % трансплантаций определялась как 4/6. По результатам анализа было отмечено преимущество использования полностью совместимых КМ и СКПК: посттрансплантационная летальность в течение 2 лет оказалась более низкой в этой группе: 27 % при СКПК и 26 % при КМ по сравнению как с не

полностью идентичными СКПК — 42 % и КМ — 37 % ($p = 0,001$), так и с ПК — 41 % ($p < 0,001$). Частота рецидива в течение 2 лет составила 30 % в группе СКПК 8/8, 28 % — КМ 8/8, 24 % — СКПК 7/8, 26 % — КМ 7/8 и 26 % — в группе ПК. Вероятная выживаемость, свободная от болезни, в течение 2 лет у реципиентов СКПК при степени совместимости 8/8 составила 39 %, КМ 8/8 — 41 %, ПК — 33 %, СКПК 7/8 — 34 % и КМ 7/8 — 34 %. Авторы считают, что трансплантация ПК может быть рекомендована при отсутствии HLA-совместимого неродственного донора (8/8), если трансплантат ПК содержит достаточное количество клеток.

Еще один анализ результатов HLA полностью или частично совместимых неродственных трансплантаций, проведенных при ОЛ, включал оценку результатов 110 трансплантаций СКПК и 385 трансплантаций КМ с учетом статуса болезни, HLA-совместимости донора-реципиента и возраста больного. Было установлено, что посттрансплантационная летальность, частота рецидива, ОВ и выживаемость, свободная от болезни, после трансплантаций СКПК и КМ оказались сходными, но риск развития хронической РТПХ был значительно выше в группе СКПК ($p < 0,001$).

При анализе влияния количества перелитых клеток на исход неродственной алло-ТГСК было выявлено, что увеличение количества перелитых ЯСК выше уровня 4×10^8/кг при неродственной не полностью совместимой трансплантации (7/8) уменьшает летальность, связанную с лечением, и увеличивает ОВ больных ОЛ.

Влияние варианта миелоаблативного режима кондиционирования на исход трансплантации ПК представлен группой Eurocord-EBMT-Netcord. Поскольку до последнего времени не был установлен оптимальный вариант миелоаблативного режима кондиционирования перед трансплантацией ПК от одного донора у взрослых больных, авторами был выполнен анализ трансплантаций у 240 пациентов. При использовании подготовки, включавшей флударабин, бусульфан и тиотепу, отмечено более частое восстановление нейтрофилов к 60-му дню после трансплантации (93 % случаев; $p < 0,001$), тромбоцитов — к 180-му дню (67 %; $p = 0,007$), реже наблюдалась тяжелая острая РТПХ (17 %; $p = 0,002$) и летальность вне рецидива (14 %; $p = 0,01$). Полученные результаты позволяют предложить данный режим кондиционирования для улучшения ранних исходов неродственных трансплантаций ПК от одного донора, хотя улучшения отдаленных результатов не наблюдалось. При сравнении трех вариантов кондиционирования была отмечена сходная эффективность проведенного лечения, выживаемость, свободная от болезни в течение 2 лет, составила 30–32 % ($p = 0,41$).

В случае необходимости проведения алло-ТГСК при отсутствии совместимого родственного или неродственного донора в качестве возможного источника ГСК кроме ПК рассматриваются также ГСК, полученные от родственного частично совместимого донора (гапло-трансплантация). Использование такой клеточной терапии с расчетом на эффект «трансплантат против опухоли» показано, прежде всего, при ОЛ плохого прогноза. При этом парциально совместимый трансплантат является чрезвычайно грозным и в то же время изящным оружием, т. к. попытка индукции реакции «трансплантат против опухоли» может обернуться фатальной РТПХ. Улучшение результатов при гаплоидентичных алло-ТГСК было достигнуто за счет совершенствования методик ее проведения, в частности обеспечения адекватной Т-деплеции трансплантата, переливания стимулированного КМ, а также выполнения молекулярного типирования для идентификации генов *KIR* (killer immunoglobulin-like receptors), которое ряд исследователей использовали и применительно к совместимым родственным трансплантациям.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛИМФОМАХ

Как отмечалось в материалах конференции EBMT в 2008 г., место ауто-ТГСК в программе лечения наиболее часто встречающихся лимфом определено: ауто-ТГСК является методом выбора терапии химиочувствительного рецидива диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ). Лечение резистентных к ХТ агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ), их рецидивов после ауто-ТГСК и рецидивов лимфомы Ходжкина (ЛХ) остается большой проблемой.

При лимфоме алло-ТГСК в ряде случаев может обеспечить эффект «трансплантат против опухоли», но выполнение трансплантации сопровождается высокой посттрансплантационной смертностью, особенно у пациентов в продвинутой стадии болезни. Использование алло-ТГСК после РИК позволяет уменьшить летальность вне связи с рецидивом. В одном из представленных исследований после алло-ТГСК с РИК в течение 3 лет была отмечена посттрансплантационная летальность на уровне 23 % и частота рецидивов — 60 %. При этом, если у больных НХЛ низкой степени злокачественности и при периферических Т-клеточных лимфомах риск рецидива оставался приемлемым, то при ЛХ и агрессивных В-клеточных НХЛ полезность алло-ТГСК с РИК четко пока не определена в связи с высокой частотой последующего рецидива или прогрессирования болезни. Необходимо отметить, что посттрансплантационная летальность и частота рецидива были значительно выше в группе химиорезистентных больных по сравнению с химиочувствительными.

На конференции были представлены также результаты алло-ТГСК у 101 больного ДВКЛ, имевшего рецидив после ауто-ТГСК и, следовательно, плохой прогноз. Алло-ТГСК выполняли после миелоаблативного режима у 36 больных, после РИК — у 63. Результаты лечения всей группы пациентов таковы: в течение 3 лет летальность вне рецидива составила 28,2 %, частота рецидива — 30,1 %, выживаемость без прогрессирования — 41,7 %, ОВ — 53,8 %. Посттрансплантационная летальность зависела от возраста больного (рубеж — старше 45 лет; $p = 0,01$), длительности интервала до рецидива после ауто-ТГСК (< 12 мес.; $p = 0,01$) и использования КМ в качестве трансплантата ($p = 0,003$). Риск рецидива оказался значительно более высоким при алло-ТГСК у больных с рефрактерной лимфомой ($p = 0,03$). Применение РИК приводило к снижению смертности, связанной с

лечением (p = 0,1), но увеличивало риск очередного рецидива. Авторами делается заключение, что выполнение алло-ТГСК в полной ремиссии заболевания может существенно улучшить ее результаты, поэтому в такой клинической ситуации использование РИК может не отразиться на выживаемости, свободной от прогрессирования.

В другом исследовании с целью уменьшения опухолевой массы перед алло-ТГСК и улучшения результатов лечения пациентов с рецидивом агрессивной В-клеточной НХЛ использовали тандем ауто/алло-ТГСК-РИК у 23 больных. Медиана интервала между пересадками оказалась довольно большой и составила 4 мес. Летальность вне рецидива была 26 %, выживаемость, свободная от прогрессирования, — 51 %, ОВ — 64 %. Более половины больных (57 %) сохраняют полную ремиссию (медиана наблюдения 38 мес.).

Еще одна попытка увеличения противоопухолевой активности алло-ТГСК-РИК была предпринята группой исследователей из Германии у 20 больных с рефрактерной лимфомой или в рецидиве после ауто-ТГСК. Они использовали комбинацию алло-ТГСК-РИК с радиоиммунотерапией иттрием-90 (Y90-CD20, Zevalin). Радиоиммунотерапия не увеличивала токсичности алло-ТГСК. Медиана наблюдения за пациентами составила 258 (81–497) дней. За время наблюдения умерло 11 больных (рецидивы — в 6 случаях, суицид — в 1, инфекция — в 3, РТПХ — в 1). Из 20 пациентов живы 9 (45 %), из них 7 — в полной ремиссии, 2 — с частичным ответом, у 1 — развился рецидив.

Другими немецкими авторами для профилактики рецидива/прогрессирования агрессивной В-клеточной НХЛ после алло-ТГСК-РИК предлагается использовать инфузии донорских лимфоцитов в сочетании с введением моноклонального анти-CD20-антитела — ритуксимаба, который может снижать риск РТПХ и одновременно оказывать цитотоксическое воздействие на В-клеточную лимфому.

Группа GEL/TAMO представила результаты алло-ТГСК-РИК в сочетании с введением ритуксимаба у 24 больных с агрессивной В-клеточной НХЛ, в т. ч. с рецидивом после ауто-ТГСК. Кондиционирование включало флударабин и мелфалан, 12 пациентам дополнительно вводили ритуксимаб 375 мг/м^2 в дни −8, −1, +8 и +15. Эффект оценивали на день +100: 67 % больных ответили на лечение (13 — достигли полной ремиссии и 1 — частичной), у 33 % (7 больных) наблюдалось прогрессирование болезни. При оценке результатов в более отдаленный период (медиана наблюдения 35 мес.): умерло 15 больных, в т. ч. 8 (33 %) в связи с прогрессированием лимфомы, живы 8 (33 %) пациентов, 7 (29 %) из них — в ремиссии.

Интересны результаты еще двух исследований больших групп больных агрессивной НХЛ с плохим прогнозом.

В одном из проспективных исследований есть некоторые особенности методики кондиционирования, профилактики РТПХ и поддерживающей терапии. В исследование было включено 65 больных агрессивной НХЛ: 59 % были рефрактерны к ХТ, 48 % — находились в фазе прогрессирования, у 71 % пациентов в анамнезе была ауто-ТГСК, из них у 78 % развился ранний рецидив. Алло-ТГСК выполнялась после так называемой подготовки промежуточной интенсивности. После алло-ТГСК пациенты получали ритуксимаб по 4 введения с дня +21 и +175. Для анализа оказались доступны 59 больных. За время наблюдения (медиана составила 1,8 года) умерло 30 пациентов, в т. ч. 19 — вследствие причин, связанных с лечением. После 1 года наблюдения ОВ составила 49 %, выживаемость без прогрессирования — 39 %, частота рецидива — 28 %, частота серьезной (> 1 степени) РТПХ — 73 %. Авторы оценивают результаты лечения как очень обнадеживающие.

Авторы второго (ретроспективного) исследования утверждают, что алло-ТГСК особенно эффективна в лечении агрессивных лимфом с плохим прогнозом при использовании РИК. Из регистра GITMO были отобраны 173 больных с агрессивной лимфомой в фазе рецидива после ауто-ТГСК. У 78 пациентов алло-ТГСК была проведена в период активной болезни, в 72 случаях удалось до выполнения алло-ТГСК получить частичный ответ или стабилизацию лимфомы, статус болезни еще у 23 пациентов неизвестен. Миелоаблативное кондиционирование выполнено у 55 больных, РИК — у 118. Более половины (68 %) больных ответили на лечение, достигнув полной или частичной ремиссии, у 32 % пациентов не было ответа или наблюдалось прогрессирование. Посттрансплантационная летальность составила 32 %. При медиане наблюдения после алло-ТГСК 6 мес. ОВ составила 52 %, причем она была значительно выше в группе пациентов, получивших алло-ТГСК после РИК, по сравнению с группой миелоаблативного кондиционирования (p = 0,001).

ТГСК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ (ММ)

Индукционная ХТ с последующей ауто-ТГСК (стандартная программа ведения пациента с впервые выявленной ММ), как известно, не приводит к излечению опухоли. В 2008 г. на конгрессе EBMT приводили предварительные результаты использования программы ауто/алло-ТГСК с РИК у таких пациентов, обращая внимание на появление плато кривой выживаемости после такого лечения. В материалах настоящего конгресса представлены примеры все более активного использования этого метода лечения как у больных с впервые выявленной ММ, так и при рецидивах болезни.

Группой итальянских авторов представлены результаты лечение 20 больных ММ, которым после первичной индукционной терапии была выполнена ауто-ТГСК (кондиционирование — мелфалан 200 мг/м^2), а еще через 3–4 мес. проведена алло-ТГСК с РИК. Не было ни одного случая смерти, связанной с трансплантацией. РТПХ возникла у 12 пациентов, в т. ч. хроническая РТПХ — у 8. Частота полных и почти полных ремиссий возросла после алло-ТГСК с 30 до 70 %. При медиане наблюдения 62,2 мес. общая и бессобытийная выживаемость составили 62,2 и 36,2 мес. соответственно.

Еще в одном исследовании были проанализированы отдаленные результаты лечения 162 больных с впервые выявленной ММ, получавших первичную индукционную терапию без включения так называемых новых препаратов. Пациентам, имеющим HLA-идентичного сиблинга (82 человека), затем была выполнена программа ауто/алло-ТГСК, у 80 больных, не имеющих донора, провели 1 или 2 ауто-ТГСК. Через 6 лет в группе ауто/алло-ТГСК медиана ОВ не достигнута, в группе двойной ауто-ТГСК ОВ составляет 52 мес. (p = 0,004). Бессобытийная выживаемость значительно более длительна в группе пациентов, имевших HLA-идентичного донора: 35 *vs* 29 мес. (p = 0,009).

EBMT Multiple Myeloma Subcommitee был представлен анализ результатов лечения двух больших

групп больных с впервые выявленной ММ. После первичной индукционной терапии (VAD или аналогичный курс) пациентам выполняли либо ауто-ТГСК (кондиционирование — мелфалан 200 мг/м^2), либо ауто/алло-ТГСК с РИК (флударабин 30 мг/м^2 × 3 + ТТО 2 Гр). Во всех случаях донором для алло-ТГСК являлся идентичный сиблинг. В группу ауто/алло-ТГСК с РИК вошло 110 пациентов, в группу ауто-ТГСК — 250, в т. ч. 122 пациентов, получивших тандем-ауто-ТГСК. Две группы больных хорошо совпадали по стандартным прогностическим параметрам ММ. При сравнении результатов лечения в группах ауто/алло-ТГСК и ауто-ТГСК была отмечена сходная частота полных ремиссий (44 и 38 %; p = 0,32). Летальность, не связанная с рецидивом, в течение 24 мес. была выше в группе ауто/алло-ТГСК (12 *vs* 5 %; p = 0,012). Через 60 мес. частота рецидива в группе ауто/алло-ТГСК была значительно ниже (45 *vs* 71 % в группе ауто-ТГСК; p = 0,00078), ОВ в группах ауто/алло-ТГСК и ауто-ТГСК составила 65 и 58 %, а выживаемость, свободная от прогрессирования, — 39 и 21 % соответственно. В подгруппах пациентов с делецией хромосомы 13 (del13) ОВ была 65 *vs* 52 % в группе без хромосомных аберраций, а выживаемость, свободная от прогрессирования, — 32 *vs* 8 %. В подгруппах пациентов без del13 ОВ составила 70 *vs* 52 % в группе с данной делецией, а выживаемость, свободная от прогрессирования, — 47 *vs* 22 %. Все различия ОВ были статистически недостоверны. У больных ММ, леченых ауто/алло-ТГСК, в т. ч. в подгруппе с del13, частота рецидива была значительно ниже, чем в группе ауто-ТГСК. Кривая выживания больных ММ, леченных ауто/алло-ТГСК, после 40 мес. сформировала плато, в группе больных с ауто-ТГСК формирования плато кривой выживаемости не наблюдалось.

Результаты использования программы ауто/алло-ТГСК у 23 пациентов с рецидивами ММ после первой ауто-ТГСК были представлены французской группой исследователей. У 13 (56 %) больных донорами для алло-ТГСК были HLA-идентичные сиблинги. В результате лечения полная ремиссия была достигнута у 9 больных, очень хорошая частичная ремиссия — у 8, частичная — у 4, у 2 пациентов заболевание прогрессировало, несмотря на лечение. Посттрансплантационная летальность в течение года составила 13 %. Острую РТПХ имели 19 больных, хроническую РТПХ — 11. У 10 (41,6 %) пациентов после трансплантации зарегистрирован очередной рецидив ММ, из них 6 пациентов живы (медиана 38,3 мес.). Живы без рецидива ММ 8 (34,7 %) пациентов, 5 — в полной ремиссии, 3 — в очень хорошей частичной ремиссии, медиана наблюдения составила 36,8 мес. При сравнении «близнецовым методом» результатов лечения данной группы больных с группой без алло-ТГСК (21 пациент) было отмечено значительное улучшение ОВ после рецидива в случае выполнения аллогенной трансплантации (p = 0,0072).

Поскольку вероятность длительного выживания больных ММ зависит от полноты ремиссии, а она не всегда достигается даже после алло-ТГСК, предпринимаются попытки посттрансплантационной иммунотерапии с использованием лимфоцитов донора. В итальянском исследовании с целью получения полной ремиссии 32 больным ММ, у которых после алло-ТГСК была достигнута только частичная ремиссия, выполнялась инфузия донорских лимфоцитов (ДЛИ). Если полная ремиссия не достигалась и после ДЛИ, к лечению добавляли талидомид, бортезомиб или леналидомид. Полная молекулярная ремиссия достигнута у 47 % больных после ДЛИ и еще у 40 % — при комбинации ДЛИ с одним из перечисленных выше новых средств. В 13 % случаев для того, чтобы добиться полной ремиссии после ДЛИ, применяли два новых средства. Достижение полной ремиссии улучшало 5-летнюю выживаемость, свободную от прогрессирования (53 *vs* 35 %; p = 0,03), и ОВ (90 *vs* 62 %; p = 0,06). Авторы считают целесообразным проведение посттрансплантационной терапии для улучшения качества ремиссии, достигнутой с помощью трансплантации.