

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Стратегия медико-психолого-социальной
реабилитации детей
с гематологическими
и онкологическими заболеваниями**

**Поздние неинфекционные поражения легких
у детей после ТГСК**

**Использование клеточного биочипа
в диагностике волосатоклеточного
лейкоза**

Двойной удар по болезни

Зарегистрировано
новое показание
для Рибомустина –
лечение
Множественной
Миеломы⁸

- Уникальный двойной механизм действия: алкилирующий агент и антиметаболит¹
- Высокая эффективность в первой линии терапии ХЛЛ*^{2,3}
- Более эффективная и безопасная альтернатива СНОР в первой линии терапии индолентных НХЛ*⁴
- Высокая частота ремиссий даже у предлеченных пациентов с индолентными НХЛ*, в том числе рефрактерных к ритуксимабу⁵⁻⁷
- Хорошая переносимость даже у предлеченных пациентов^{5,7}

Ссылки:

1. Gandhi V, Semin Oncol 2002; 29:4-11
2. Knauf W. et al., J Clin Oncol 2009; 27(26):4378-4384
3. Fischer K. et al., Blood 2009; 114:Abst #205

4. Rummel MJ et al., Blood 2009; 114:Abst #405
5. Friedberg et al., J Clin Oncol 2008
6. Rummel MJ et al., J Clin Oncol 2005;23:3383-9

7. Cheson BD et al., Blood 2009; 114:Abst #2681
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Рибомустин РУ ЛСР-006546/10 от 08.07.2010

* ХЛЛ – хронический лимфолейкоз
НХЛ – неходжкинские лимфомы

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

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



Рибомустин
бендамустин

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

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

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, все статьи будут проиндексированы с помощью цифрового идентификатора DOI.

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

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ONCOHEMATOLOGY

www.oncohematology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Самочатова Елена Владимировна, заслуженный врач России, профессор кафедры детской гематологии и онкологии ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Пушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий отделением гематологии и онкологии подростков и взрослых ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Румянцева Юлия Васильевна, д.м.н., заведующая отделением оптимизации методов терапии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

О с н о в а н в 2 0 0 5 г.

1 '15

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

Заведующая редакцией **Т.В. Клоковкина**
Редактор-координатор **Т.И. Платеева**
Корректор **В.В. Калинин**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **О.В. Гончарук**

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19
e-mail: baza@abvpress.ru
Служба рекламы
В.А. Клоковкин, +7 (926) 203-04-77
e-mail: gm@abvpress.ru

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 1818-8346
Онкогематология. 2015. № 1. 1–54
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42167

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская
Фабрика Печати»
Тираж 3000 экз.

www.oncohematology.abvpress.ru

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

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Никитин Евгений Александрович, к.м.н., врач-гематолог, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный педиатр Департамента здравоохранения г. Москвы, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

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

CHIEF EDITOR

Samochatova Elena V., Honored Doctor of Russia, Professor of the Faculty of Children's Hematology and Oncology of Russian Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF CHIEF EDITOR

Afanasyev Boris V., MD, PhD, Professor, Manager of Research Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantology named after R.M. Gorbacheva, First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia (St.-Petersburg, Russia)

Ptushkin Vadim V., MD, PhD, Professor, Chief of Department of Hematology and Oncology of Adolescents and Adults of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Rumyantseva Yulia V., MD, PhD, Manager of Department of Therapy Methods Optimization in Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

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

Karachunsky Alexander I., MD, PhD, Professor, Deputy Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Mendeleeva Larisa P., MD, PhD, Leading Research Associate of Department of Chemotherapy of Hematological Malignancy, Hematosis Depressions and Bone Marrow Transplantation in Hematology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Nikitin Evgeny A., MD, PhD, Physician Hematologist, Leading Research Associate of Hematology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Parovichnikova Elena N., MD, PhD, Manager of Department of Chemotherapy of Hematological Malignancy, Hematosis Depressions and Bone Marrow Transplantation in Hematology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

Rumyantsev Alexander G., Academician of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev of the Ministry of Health of Russia, Chief Pediatrician of Department of Health of the City of Moscow, Member of Board of Russian Association of Pediatricians (Moscow, Russia)

Rossiev Viktor A., MD, PhD, Highest Grade Doctor, Manager of Hematology Department in Samara Region of Clinical Hospital named after M.I. Kalinin (Samara, Russia)

Talalaev Alexander G., MD, PhD, Professor, Head of Department of Anatomical Pathology in Russian Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia based in Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Chief Children's Anatomical Pathologist of the city of Moscow (Moscow, Russia)

ГЕМОБЛАСТОЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

От редакции 6

*Н. Н. Володин, В. Н. Касаткин, Г. Я. Цейтлин, Л. В. Сидоренко, Е. В. Миронова,
Н. Н. Митраков, Р. Б. Мирошкин, Д. Д. Щеглова, А. Г. Румянцев*

**Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей
с гематологическими и онкологическими заболеваниями 7**

*С. В. Сёмочкин, Е. Г. Аршанская, О. Д. Захаров, А. Н. Котельникова,
С. С. Куликова, Е. В. Ованесова, Ю. Б. Кочкарева, В. Л. Иванова*

**Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего
и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты ретроспективного
исследования 16**

А. К. Никитина, Н. О. Сараева

**Исходная почечная функция и вид химиотерапии: влияние на эффективность
лечения больных хроническим лимфолейкозом 24**

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ
С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**

*Ю. В. Скворцова, А. Е. Руднева, В. М. Делягин, Ю. А. Лерхендорф,
Г. В. Терещенко, Д. Н. Балашов, М. А. Масчан, А. А. Масчан*

**Поздние неинфекционные поражения легких у детей
после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 29**

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

*А. Н. Хвастунова, Л. С. Аль-Ради, Н. М. Капранов, О. С. Федянина,
Л. А. Горгидзе, С. А. Луговская, Е. В. Наумова, У. Л. Джулакян,
А. В. Филатов, Ф. И. Атауллаханов, С. А. Кузнецова*

**Использование клеточного биочипа в диагностике волосатоклеточного
лейкоза 37**

Е. А. Деордиева, А. Ю. Шербина

Нейтропении в практике детского гематолога/онколога 46

ПОСТРЕЛИЗ

Фокус на лимфомы 53

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: DIAGNOSIS, TREATMENT, SUPPORTIVE CARE

From edition	6
<i>N.N. Volodin, V.N. Kasatkin, G.Ya. Tseitlin, L.V. Sidorenko, E.V. Mironova, N.N. Mitrakov, R.B. Miroshkin, D.D. Shcheglova, A.G. Rummyantsev</i>	
Strategy of medical, psychological and social rehabilitation for children with haematological and oncological diseases	7
<i>S.V. Semochkin, E.G. Arshanskaya, O.D. Zakharov, A.N. Kotelnikova, S.S. Kulikova, E.V. Ovanesova, Yu.B. Kochkareva, V.L. Ivanova</i>	
Combination of bendamustine and rituximab in the management of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: the results of retrospective study	16
<i>A.K. Nikitina, N.O. Saraeva</i>	
Initial renal function and type of chemotherapy: impact on treatment efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia	24

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

<i>Yu.V. Skvortsova, A.E. Rudneva, V.M. Delyagin, Yu.A. Lerkhendorf, G.V. Tereshchenko, D.N. Balashov, M.A. Maschan, A.A. Maschan</i>	
Late non-infectious lung damage in children after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation	29

BASIC RESEARCH

<i>A.N. Khvastunova, L.S. Al-Radi, N.M. Kapranov, O.S. Fedyanina, L.A. Gorgidze, S.A. Lugovskaya, E.V. Naumova, U.L. Dzhulakyan, A.V. Filatov, F.I. Ataulakhanov, S.A. Kuznetsova</i>	
Cell-binding microarray application in diagnosis of hairy cell leukemia	37
<i>E.A. Deordieva, A. Yu. Shcherbina</i>	
Neutropenia in pediatric hematology/oncology practice	46

POSTRELEASE

Focus on lymphoma	53
--------------------------------	-----------

ОТ РЕДАКЦИИ / FROM EDITION



Вылечить и вернуть в жизнь

«Мы воюем против опухолей вместе с невинными детьми, которые умирают каждый день. Мы обязаны побеждать», – написал в качестве девиза под своим портретом в научном медицинском журнале известный ученый Джеймс Даунинг, научный директор замечательной больницы Св. Иуды. Он не стоит у постели больного, а работает в области самой высокой науки – фундаментальных проблем молекулярной медицины, открывая новые возможности лечения страшных фатальных болезней, преследующих человека в детском возрасте. Но знает и помнит, что все, чем он занят, – делается во имя больных детей. Надо побеждать.

Вылечить многие опухоли у детей можно, и этому уже неплохо научились. Исправить исковерканный болезнью и лечением организм – оказывается сложнее. Сделать все возможное, чтобы вылеченный от смертельной болезни ребенок вырос здоровым взрослым, – в этом видится главный, конечный смысл нашего дела.

С уважением и большим интересом предоставляем страницы журнала коллективу авторов под руководством одного из родоначальников отечественной детской гематологии – академика РАН, известного гематологам и онкологам в нашей стране и за рубежом ученого и Врача, – А.Г. Румянцева. Они открывают новую, почти неизвестную в нашей стране страницу удивительной специальности, тесно сопряженной с мультидисциплинарными проблемами педиатрии, – реабилитологии, посвященной борьбе за будущее детей, излеченных от смертельных болезней.

Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями

Н.Н. Володин, В.Н. Касаткин, Г.Я. Цейтлин, Л.В. Сидоренко, Е.В. Миронова,
Н.Н. Митраков, Р.Б. Мирошкин, Д.Д. Щеглова, А.Г. Румянцев

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

Контакты: Александр Григорьевич Румянцев alexrum47@mail.ru

Достижения в лечении детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями с выживаемостью 70–95 % привели к накоплению популяции детей-инвалидов с серьезными органическими и функциональными отклонениями здоровья, что требует разработки технологий медицинской, нейрокогнитивной, физической и психолого-социальной реабилитации выздоровевших пациентов. В статье на основании литературных и собственных данных о поздних эффектах и отдаленных результатах лечения больных сформулирована концепция мультидисциплинарной онтогенетической реабилитации, обеспечивающей индивидуальную траекторию развития, восстановления здоровья, образования и социальной адаптации больных детей.

Ключевые слова: детская онкология; детская гематология; медицинская реабилитация; нейрокогнитивная, физическая, психолого-социальная реабилитация

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-7-15

Strategy of medical, psychological and social rehabilitation for children with haematological and oncological diseases

N.N. Volodin, V.N. Kasatkin, G. Ya. Tseitlin, L.V. Sidorenko, E.V. Mironova,
N.N. Mitrakov, R.B. Miroshkin, D.D. Shcheglova, A.G. Rumyantsev

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

Advances in the treatment of children with hematological and oncological diseases have led to accumulation of disabled children with severe organic and functional disorders that require the development of medical, neurocognitive, physical and psycho-social rehabilitation of these patients. On the basis of literature and own data about late effects and long-term results of treatment the concept of multidisciplinary rehabilitation, providing individual development, rehabilitation, education and social adaptation of sick children has been formulated.

Key words: pediatric oncology; pediatric hematology; medical rehabilitation; neurocognitive, physical, psychological and social rehabilitation

Раздел 1. Почему излечение ребенка от злокачественного новообразования не позволяет педиатру-онкологу поставить точку и забыть о больном!

Современная стратегия лечения детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями включает полихимиотерапию, хирургическое лечение, лучевую терапию (ЛТ) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), иммунотерапию, таргетные и клеточные препараты, сопроводительное лечение, предупреждающее развитие осложнений [1–3].

Разработка и внедрение в практику единых клинических рекомендаций, медико-экономических стандартов и организация кооперированных многоцентровых клинических исследований по оптимизации лечения детей, больных гематологическими и онкологическими заболеваниями, привели в Российской Федерации к достижению 70–95 % выживаемости при

целом ряде заболеваний, что ставит новую организационную проблему – разработку и внедрение в практику медицинской реабилитационно-адаптационной программы, обеспечивающей адекватное онтогенетическое развитие детей [4, 5].

Противоопухолевые препараты и облучение поражают как опухолевые клетки, так и здоровые ткани в период развития гомеостатических систем (клеточной, иммунной, нервной, эндокринной и др.) организма, что приводит к тяжелым осложнениям, дизадаптации, задержке и нарушению нервно-психического и физического развития. Отдаленные последствия химиолучевой терапии сохраняются в течение 5–10 лет после завершения лечения и приводят к инвалидизации больных. Тяжелые отдаленные последствия, снижающие качество жизни, отмечаются у детей после ТГСК по поводу иммунодефицитов, генетических прогрессивных заболеваний, синдромов костномозговой не-

достаточности и интенсивной полихимиотерапии гемобластозов, после лечения опухолей головного и спинного мозга, комбинированного лечения других солидных опухолей с удалением органов, конечностей, органосохраняющих и реконструктивных операций [6–9].

У детей, перенесших терапию по поводу злокачественных новообразований (ЗН), повышен риск развития патологии со стороны сердца и коронарных сосудов, обусловленный применением антрациклиновых препаратов и ЛТ с вовлечением области сердца. Антрациклины, такие как доксорубин, даунорубин, митоксантрон, идарубин, эпирубин, могут вызывать позднюю кардиотоксичность с развитием кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности, а также аритмий. Показана прямая зависимость между кумулятивной дозой антрациклинов и риском развития кардиомиопатии, но «безопасной» дозы антрациклинов не существует. Клинически подобные повреждения приводят к развитию дилатационной и рестриктивной кардиомиопатии. У получавших терапию по поводу ЗН в детском возрасте, как правило, выявляется смешанный вариант кардиомиопатии.

ЛТ с вовлечением области сердца ассоциирована с возможностью развития кардиомиопатии, аритмий, фиброза перикарда, инфаркта миокарда, патологии со стороны клапанного аппарата сердца, атеросклероза коронарных артерий. В основе повреждения сердца под воздействием ЛТ лежит развитие интерстициального фиброза, сужение капилляров и просвета артерий.

Важными факторами риска развития кардиотоксичности являются возраст менее 5 лет на момент проведения терапии и доза ЛТ на область сердца более 30 Гр. Важно знать, что вероятность развития кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности возрастает по мере увеличения длительности интервала от момента проведения лечения [10, 11].

Поражения легких после лечения ЗН в детском возрасте могут проявляться пневмосклерозом, интерстициальным пневмонитом, рестриктивно-обструктивным поражением легких. Основными агентами, ответственными за легочную токсичность, служат также химиопрепараты, такие как противоопухолевый антибиотик блеомицин и алкилирующие агенты (бусульфан, кармустин, ломустин), и ЛТ с вовлечением легких. В основе интерстициального поражения легких под воздействием химиопрепаратов и ЛТ лежит фиброз легочной ткани. Развитие пневмофиброза может выявляться у пациентов, которые получили ЛТ на мантиевидную зону, область средостения, грудную клетку, всю брюшную полость, и при проведении тотального облучения тела (ТОТ).

ЛТ и операции на органах брюшной полости являются факторами, ответственными за развитие хронической патологии желудочно-кишечного тракта, включая стриктуры пищевода, хронический энтероколит

и обструкцию тонкой и толстой кишки. Нарушения функции печени у лиц, которым проводилось лечение по поводу ЗН в детском возрасте, могут быть обусловлены целым рядом факторов, включающих хирургическое лечение, химиотерапию (ХТ), ЛТ и гемотрансфузионную терапию. Дополнительными факторами риска служат инфицированность вирусными гепатитами и наличие в анамнезе развития в силу ряда причин вено-окклюзивной болезни печени. Исследования, проведенные в РФ, показали очень высокую инфицированность детей, перенесших терапию по поводу ЗН, вирусными гепатитами, составлявшую в целом 75 %. Ситуация значительно оптимизировалась в последние годы вследствие улучшения качества трансфузиологических пособий, однако вирусные гепатиты являются безусловным фактором, ответственным за нарушения функции печени, а частота хронических заболеваний печени у излеченных от ЗН в детском возрасте остается высокой.

Практически нет противоопухолевых препаратов, не обладающих нефротоксичностью. Поражение почек может манифестировать острой необратимой почечной недостаточностью, медленно прогрессирующей почечной недостаточностью или специфическими нарушениями тубулярного аппарата почек. Клиническими проявлениями повреждения почек служат гипертензия, протеинурия или различной степени выраженности почечная недостаточность.

Противоопухолевая терапия, ассоциированная с повреждением почек и/или развитием артериальной гипертензии почечного генеза, включает химиопрепараты (цисплатин, карбоплатин, ифосфамид, метотрексат), ЛТ на область почек и нефрэктомия. Факторами риска развития нефротоксичности служат возраст на момент проведения терапии, кумулятивные дозы препаратов и комбинация с ЛТ на область почек и другими нефротоксичными препаратами, в частности, используемыми в сопроводительной терапии антибактериальными и противогрибковыми средствами.

У 20 % больных, которым была проведена нефрэктомия по поводу нефробластомы, при медиане наблюдения более 10 лет развилась почечная недостаточность.

Основу повреждающего действия оксазофоринов с развитием геморрагического цистита, фиброза мочевого пузыря, пузырно-мочеточникового рефлюкса и гидронефроза составляет образование акролеина, оказывающего токсическое воздействие на уроэпителий. Факторами риска развития данных осложнений служат высокие кумулятивные дозы препаратов (циклофосфамид > 3 г/м²) и их сочетанное использование с ЛТ на область таза (суммарная доза > 30 Гр).

Основными агентами, ответственными за развитие нейросенсорной ототоксичности, являются препараты платины (цисплатин, карбоплатин) и ЛТ с вовлечением области уха. Частота встречаемости ототоксичности у детей при использовании высоких доз цисплатина

может достигать 50–60 %. Проведение ХТ и ЛТ также серьезно ассоциировано с воздействием на рост и формирование зубов. Стоматологические проблемы у пациентов, которым проводилась противоопухолевая терапия в детском возрасте, включают неправильное формирование зубов, микродонтию, нарушение развития корней в виде укорочения и истончения, дисплазию эмали, аномалии прикуса, болезни периодонта. ЛТ оказывает воздействие на зубы при вовлечении в поле облучения ротовой полости (облучение головного мозга, носоглотки, ротоглотки, области шеи, надключичных областей, ТОТ). Особенно выражены данные эффекты противоопухолевой терапии у детей, которые получали лечение в раннем возрасте (младше 5 лет).

Нарушения со стороны органа зрения проявляются в виде формирующейся катаракты, которая является следствием приема глюкокортикоидов, использования бусульфана, а также применения ЛТ с вовлечением глазного яблока в дозах > 10 Гр. Кумулятивная частота развития катаракты у реципиентов аллогенной ТГСК может достигать 44 % к 10 годам наблюдения, что связано с использованием ТОТ в режимах кондиционирования.

Одним из наиболее серьезных отдаленных эффектов противоопухолевого лечения является воздействие на репродуктивную систему. При этом повреждение яичников и яичек возможно как в результате ЛТ (прямого воздействия на гонады или опосредованно при облучении гипоталамо-гипофизарной области), так и ХТ. Воздействие на гонады может приводить к нарушению полового развития и бесплодию.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы развиваются у всех детей. Противоопухолевая терапия может вызывать различные изменения, включающие нарушение роста костей, деформацию костей, остеопороз и остеопению, аваскулярный некроз (остеонекроз). В плане физических нарушений на первое место выходят неврологические и нервно-мышечные нарушения, поражения опорно-двигательного аппарата, психоастении и/или синдром хронической усталости. Кроме того, психологическая дезадаптация, депрессия, а в детском возрасте задержка психомоторного развития приводят к тяжелым социальным последствиям в жизни пациента и его семьи.

Длительная ХТ, ТГСК и/или ЛТ снижает у больных физическую форму во время и после лечения. У детей часто развивается снижение мышечной силы и/или снижение мотивации и толерантности к физической нагрузке.

Нарушенный в результате патологического процесса стереотип движения у старших подростков и взрослых с полностью сформированной центральной нервной системой (ЦНС) оставляет заметные изменения его двигательных паттернов на всю оставшуюся жизнь. В тех случаях, когда двигательный стереотип нарушен у ребенка с еще не до конца сформированной нервной системой, с не полностью установившимися в ней

взаимодействиями, у ребенка отмечаются значимые клинические дефекты не только в двигательной, но, в нейрокогнитивной и психической сфере, и как следствие этого – в социальной адаптации ребенка. В связи с тем, что способность к движению является базовой характеристикой жизни, так как определяет развитие и калибровку сенсорных, а за ними и когнитивных и психических процессов, именно кинезиотерапия с ее методиками проприоцептивного ремоделирования и реинтеграции двигательных стереотипов является обоснованием необходимости онтогенетической физической реабилитации [12].

У детей, излеченных от ЗН, развивается иммунологическая недостаточность [13], нутритивные [14] и нейрокогнитивные расстройства [15, 16]. Наиболее чувствительные области, которые страдают в результате лечения онкологических заболеваний, – это внимание, исполнительные функции, скорость исполнения, рабочая память, способность к обучению, которые напрямую связаны с академической успеваемостью у детей, выживших после онкологического заболевания [17, 18]. Наиболее серьезные последствия имеет краниальное облучение, используемое в стандартном лечении острого лимфобластного лейкоза и опухолей головного мозга. Именно у этих детей нейрокогнитивные и поведенческие последствия перенесенного лечения диагностируются спустя годы и десятилетия после прекращения лечения. Нарушение внимания и исполнительных функций (рабочая память, резоны, гибкость в принятии решений, планирование и исполнение) приводит в итоге к нарушению академической успеваемости, к трудностям социальной и профессиональной адаптации во взрослой жизни.

Первым значительным исследованием в области нейрокогнитивной реабилитации стала мультицентровая рандомизированная программа когнитивной реабилитации больных детей, перенесших гематологические и онкогематологические заболевания, которую осуществили R. Butler et al. [19].

Участниками программы стали пациенты, перенесшие не менее чем год назад острый лимфобластный лейкоз, опухоль головного мозга, неходжкинскую лимфому. С участниками проводили 202-часовых занятий на протяжении 4–5 мес. Специфика занятий определялась программой, но проводилась индивидуально. Программа включала в себя традиционные методы, применяемые в реабилитации больных с повреждением вещества мозга, специальные коррекционные занятия и методы клинической психологии. Программа включала 3 компонента: (а) иерархически выстроенная многоцелевая практика; (б) овладение стратегией; (в) когнитивно-поведенческие интервенции. Экспериментальная группа по результатам исследований продемонстрировала значительно больше учебных и метакогнитивных стратегий, в этой группе также отмечалось значимое уменьшение детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания.

S. R. Resler et al. [20] совместно с компанией Lumos Labs, Inc разработали серию компьютерных методов для тренировки исполнительных функций. Она включает в себя методики, направленные на улучшение функций рабочей памяти, внимания и когнитивной гибкости. Тренировка от 3 до 15 заданий в течение 25–45 мин 1–7 раз в неделю на протяжении 7–8 нед показала значимые улучшения процессинговой скорости и когнитивной гибкости, также улучшилась зрительная и вербальная память. Значительность улучшения зависела от возраста, времени, прошедшего после прекращения медикаментозной терапии онкологического заболевания, и типа опухоли. Значимые изменения активации мозга были получены не только с помощью нейрокогнитивных методов, но и на функциональной магнитно-резонансной томографии.

Сравнительно новым методом улучшения исполнительных функций у больных с онкологическими заболеваниями является нейрофидбэк. Нейрофидбэком называют тренировку посредством биологической обратной связи (БОС), при которой используется произвольное модулирование бета-1-ритма. Предполагается, что курсовое применение БОС улучшает у детей память, процессинговую скорость, а также такие вторичные функции, как интеллект, социальное функционирование.

Одним из наиболее грозных отдаленных последствий противоопухолевой терапии являются вторые злокачественные опухоли (ВЗО). Риск развития ВЗО у лиц, перенесших терапию по поводу ЗН в детском возрасте, превышает общепопуляционный в 3–6 раз. Кумулятивная заболеваемость составляет 3,5–4,2 % к 25 годам наблюдения. Развитие ВЗО может быть обусловлено различными факторами, такими как наличие генетически детерминированной предрасположенности к развитию опухолей, возраст больного на момент постановки диагноза первичной злокачественной опухоли, пол, применение ЛТ и отдельных групп цитостатических препаратов. В структуре заболеваемости ВЗО превалирует рак молочной железы, рак щитовидной железы, опухоли ЦНС.

Длительные когортные исследования, проведенные в ряде стран, показали, что у лиц, находящихся 5 и более лет в ремиссии по основному заболеванию, риск смерти в 10,8 раза превышает общепопуляционный, риск развития ВЗО превышает общепопуляционный в 3–6 раз.

Эти данные указывают на необходимость длительного, возможно, пожизненного наблюдения за данной группой больных с целью раннего выявления отдаленных последствий терапии и их коррекции.

При этом необходимо подчеркнуть важность взаимодействия детского гематолога/онколога, больного ребенка и членов его семьи. Помимо информации, которую предоставляет детский гематолог/онколог, касающейся аспектов противоопухолевой терапии (вид лечения, сроки проведения, дозы химиопрепара-

тов, ЛТ), важным является информирование семьи о риске развития отдаленных последствий лечения. Специальные опросы, проведенные среди лиц, излеченных от злокачественной опухоли в детском возрасте, показали, что даже в странах с хорошо налаженной системой мониторинга таких больных только 72 % опрошенных могли указать свой точный диагноз, 70 % помнили зоны, на которые проводилась ЛТ. Помимо пациента, важным представляется информированность врачей-педиатров и врачей узких специалистов о возможности развития тех или иных отдаленных эффектов терапии.

Раздел 2. Катамнестическое наблюдение за пациентами, излеченными от онкологического заболевания

Рекомендации по наблюдению за лицами, пережившими терапию по поводу злокачественной опухоли в детском возрасте, в нашей стране отсутствуют. В связи с этим при разработке предлагаемой концепции мы ориентировались на существующие национальные рекомендации зарубежных стран.

1. Руководство (рекомендации) по долгосрочному наблюдению подростков и молодых взрослых, перенесших в детском возрасте злокачественную опухоль (США, 2006) [21].

2. Долгосрочное наблюдение за выжившими после злокачественной опухоли, перенесенной в детстве (Шотландия, 2004) [22].

3. Долгосрочное наблюдение и лечение (Великобритания, 2005) [23].

Эти руководства посвящены именно наблюдению за детьми, закончившими этап интенсивной терапии. Культура катамнестического наблюдения и анализа его результатов в отечественной педиатрии существует давно, однако отнюдь не в отношении обреченных пациентов, какими еще недавно считали онкологических больных. В ведущих специализированных зарубежных клиниках эти наблюдения насчитывают 30–50-летние сроки, и огромная информация, которую содержат эти данные, легла в основу развития онкологии как излечивающей медицинской дисциплины, и не только детской, но и большой взрослой онкологии. Отсюда — принципы и достижения сопроводительной терапии, отсюда — прогностические и стратификационные принципы, отсюда — знание о токсических эффектах и эффективности противоопухолевых препаратов.

И особенно эта информация важна для детской онкологии, поскольку она может дать ответ на многие вопросы и помочь решить проблемы без привлечения сложных и дорогостоящих анализов и оборудования — только ведение документации, анализ результатов и грамотная статистическая обработка.

Поэтому существует много национальных и международных групп по изучению отдаленных последствий противоопухолевой терапии. При создании лечебных

протоколов обязательно прописаны детали наблюдения и риски развития различных осложнений, включая не только рецидивы и ВЗО, но и рекомендации по организации жизни.

Эта работа должна решаться в рамках региональных медицинских управлений и быть основой создания федеральных программ по развитию здравоохранения.

К сожалению, на настоящий момент попытки организовать такую деятельность пока не дают серьезных и надежных результатов.

Без этих данных нельзя строить эффективную реабилитационную практику, о важности создания которой сказано в предыдущем разделе.

Раздел 3. Реабилитация, стратегия и тактика.

Основные положения

В мировой практике реабилитация пациентов начинается уже на стационарном этапе лечения, в комплексе сопроводительной терапии она проводится в стационаре, а последующие – II и III этапы – в дневных стационарах (outpatient clinic) при больницах или специализированных поликлиниках [24]. В специализированных реабилитационных центрах США и Европы число больных, направляемых из стационара в клинику долечивания (II этап реабилитации), составляет 10–20 %; остальные дети получают реабилитационные мероприятия III этапа. При стабильности клинического состояния и наличии реабилитационного потенциала медицинскую реабилитацию больному проводят независимо от сроков заболевания, на основании установленной реабилитационной цели и реабилитационного диагноза.

Реабилитационный диагноз основан на критериях оценки функциональных последствий заболевания и/или осложнений лечения, включает описание возникшего повреждения и последовавших за этим нарушений или риска их развития, ограничения активности и участия в значимых для ребенка событиях частной и общественной жизни; влияния факторов окружающей среды, осложняющих выполнение основных жизненных функций.

На основании реабилитационного диагноза и обсуждения состояния пациента в стационаре, где лечат больного, определяется **реабилитационная цель** – планируемый измеримый и реально достижимый определенный во времени результат реабилитационных мероприятий. Решение принимают коллегиально команда специалистов при участии пациента и его родителей. Цель (показания) и диагноз составляют основу направления ребенка в лечебно-реабилитационный центр или отделение.

Реабилитационный потенциал (реабилитационный прогноз) оценивается как обоснованная вероятность достижения целей медицинской реабилитации в намеченный отрезок времени с учетом характера заболевания, его течения, индивидуальных ресурсов

и компенсаторных возможностей больного при сохранении его стабильного соматического и психического состояния и высокой мотивированности к проведению медицинской реабилитации. Такой прогноз является обоснованием разработки индивидуальной программы реабилитации – комплекса мероприятий медицинского, педагогического, психологического и социального характера. Столь сложные задачи требуют взаимодействия специалистов различного профиля, включая различные виды помощи по преодолению последствий заболевания, изменению образа жизни, снижению воздействия факторов риска для достижения цели реабилитации – при участии каждого специалиста в конкретный момент реабилитационного процесса.

По большому счету медицинская реабилитация детей и подростков с гематологическими и онкологическими заболеваниями включает оценку реабилитационного потенциала пациента и диагностику тех нарушений, которые должна помочь преодолеть реабилитация. На основании всестороннего обследования пациента формируется программа реабилитации с использованием возможностей лекарственной и немедикаментозной (физиотерапии, лечебной физкультуры (ЛФК), массажа, психотерапии, рефлексотерапии, методов с применением природных лечебных факторов) терапии с учетом индивидуальных возрастных стандартов, социальных и эмоциональных потребностей пациентов.

Концепция организации комплексной реабилитации строится на идее создания единого реабилитационного пространства в результате координации усилий различных структур по проведению медицинской, психолого-социальной, психолого-педагогической реабилитации больных и членов их семей [4]. В основе медицинской реабилитации лежит комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения острого периода болезни, требующего долечивания и санаторного этапа для предупреждения возможной инвалидности, в конечном счете направленное на социальную интеграцию ребенка в общество.

Очевидно, что для эффективного выполнения предлагаемых программ, для реального достижения означенной цели необходим коллектив с мультидисциплинарными возможностями. В максимальном выражении в его работе принимают участие (в той или иной степени и на разных этапах):

- врачи-специалисты по профилю оказываемой медицинской помощи (педиатр, терапевт (для подростков старшего возраста), онколог, гематолог, иммунолог);
- врачи-реабилитологи, специалисты по ЛФК и спортивной медицине, физиотерапии;
- медицинский психолог, психиатр, педагоги;

- по показаниям — специалисты, имеющие высшее немедицинское образование, в соответствии с требованиями организации деятельности по специальности: по коррекционной педагогике, логопедии, инструкторы-методисты по ЛФК; специалисты по социальной работе;

- по показаниям может быть востребована помощь врачей функциональной, ультразвуковой, лучевой диагностики, специалистов клинической лабораторной диагностики и других специалистов, осуществляющих контроль безопасности и эффективности проведения реабилитационных мероприятий, в соответствии с порядками оказания специализированной медицинской помощи, порядком организации медицинской реабилитации, а также порядками оказания медицинской помощи по ЛФК, физиотерапии, мануальной терапии, медицинской психологии и рефлексотерапии.

Все участники диагностического и лечебно-реабилитационного процесса должны получить специальное дополнительное образование.

Отдельным направлением реабилитации является работа с семьей выздоравливающего ребенка. Многие проблемы, которые возникают у членов семьи во время болезни — эмоциональное выгорание, депрессия, конфликты — влияют на качество жизни ребенка и его поведенческие проблемы. Психотерапевтические мероприятия желательно проводить с участием семьи, в которой растет ребенок, перенесший онкологическое заболевание. Для решения эмоциональных и межличностных проблем, совладания с «токсическими» мыслями, связанными со страхом рецидива заболевания, можно использовать краткосрочную системную семейную или когнитивно-поведенческую терапию.

Онкологическое заболевание и его лечение негативно влияют не только на соматическое состояние ребенка, но и на его психику, на развитие и становление личности. Эгоцентризм и инфантилизм, эмоциональная лабильность, высокая тревожность, чувство вины, низкая самооценка, агрессия и аутоагрессия, нейропсихологические нарушения, школьная неуспешность — вот далеко не полный перечень социально-психологических, эмоциональных и личностных проблем, обуславливающих социальную дезадаптацию этих детей [25].

Все вышеперечисленное обосновывает необходимость создания системы комплексной медико-психолого-социальной реабилитации больного ребенка, родителей, сиблингов, что особенно актуально в нашей стране, где система адаптации детей-инвалидов к сложным и постоянно меняющимся социальным условиям только начинает складываться [24]. На основании большого опыта работы в области детской онкологии и гематологии мы считаем, что создание системы реабилитационной помощи этим детям и под-

росткам должно базироваться на сочетании 2 составляющих: реализации медицинской стратегии лечения и реабилитации и стратегии психолого-социальной реабилитации ребенка и его семьи. Объектом реабилитации является вся семья в целом, включая ребенка-инвалида, родителей, сиблингов. Образовательная (академическая) реабилитация является ключевой для социальной реабилитации ребенка школьного возраста.

Планируемая система организации специализированной медицинской реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями основывается на показателях уровня заболеваемости (онкология — 15 на 100 000 детей до 14 лет, 18 на 100 000 подростков в возрасте 15–18 лет; гематология — 150 на 100 000 детей до 18 лет) и объема диспансерной группы (25–30 000 в Российской Федерации), каждый из которых нуждается во II–III этапах реабилитации.

Реабилитацию детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, первичными иммунодефицитами целесообразно проводить по основным классам заболеваний и нозологических форм в соответствии с принципами, приоритетами и полномочиями оказания медицинской помощи на территории Российской Федерации¹, в соответствии с особенностями организации реабилитационного процесса у детей и учетом условий семейной реабилитации и этапов организации реабилитационной помощи [5].

Этапы реабилитации синхронизировать с этапами специализированной помощи: I этап реабилитации с этапом лечения (клиника, дневной стационар); II этап реабилитации с этапом долечивания (профильный лечебно-реабилитационный центр); III этап реабилитации (амбулаторно-поликлинический) с этапом диспансерного наблюдения.

Этап I. Реабилитация в процессе интенсивного лечения (клиника и дневной стационар)

I этап реабилитации осуществляется в стационарах специализированных клиник, где больные получают лечение основного заболевания — онкологического, гематологического (федеральные, республиканские, областные детские больницы или онкологические диспансеры, а также отделения реанимации и интенсивной терапии и дневные стационары).

Очевидно, что на госпитальном этапе первично лечение, как правило, тяжелого заболевания, оно полностью выполнено сложными медицинскими процедурами, перечисление которых не входит в задачи данной публикации.

Основные реабилитационные действия в этот период включают раннюю физическую реабилитацию (профилактика и коррекция нарушений опорно-двигательного аппарата, разработка суставов после эндопротезирования, развитие двигательных навыков в соответствии

¹Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1705н.

с календарным возрастом ребенка и пр.); психологическое сопровождение — индивидуальную и групповую психотерапию, психологическую поддержку в связи с калечащими операциями и пр.; академическую реабилитацию (организация госпитальной школы).

Важной составляющей этого, да и всех других периодов лечения больного, является работа с родителями/семьей, которая должна включать, наряду с диагностикой социальных и психологических проблем семьи, грамотное юридическое и информационное сопровождение (информирование о правах ребенка-инвалида, помощь при оформлении инвалидности и т. д.). Важно также включать в это пространство и психолого-социальную реабилитацию сиблингов.

Дневной стационар — достижение организации медицинской помощи детям, больным онкологическими, гематологическими и другими тяжелыми заболеваниями — интенсивно развивается в нашей стране в последние годы. Трудно переоценить возможности стационарзамещающих технологий, соединяющих положительные элементы амбулаторно-поликлинических условий (домашнее содержание ребенка, снижение риска инфекционных осложнений, уменьшение стоимости лечения) с госпитальным качеством лечения. Показания перевода больного в дневной стационар определяют лечащие врачи в зависимости от состояния пациента и комплекса необходимых ему в данный отрезок времени лечебных мероприятий. Определить все состояния, когда больной может получать лечение в условиях дневного стационара, невозможно, назовем наиболее очевидные: поздний послеоперационный и посттрансплантационный периоды, ремиссия опухолевого заболевания, ранняя и отсроченная токсичность химиолучевой терапии, иммунодефицитное состояние и обострение хронических соматических заболеваний, психологическая и социальная дезадаптация семьи, ограничение активности.

Основные направления реабилитационной помощи в дневном стационаре могут включать физическую реабилитацию; психологическое и психотерапевтическое сопровождение детей и родителей; коррекцию детско-родительских и сиблинговых отношений; организацию образовательного процесса (интернет-школа, помощь в реинтеграции ребенка в школу); семейную реабилитацию (помощь в решении социальных проблем, информационная поддержка, юридическая поддержка, семейное консультирование и пр.).

Очевидно, что для реализации указанных направлений и оказания реабилитационной помощи в полном объеме необходимо в профильных центрах и лечебно-профилактических учреждениях, имеющих в своем составе отделения детской гематологии/онкологии, организовать специализированную службу. Обоснование и основные параметры необходимых структур были подробно представлены нами в более ранней публикации [5]. Суммируя специализированные направления реабилитации на этом этапе, основными считаем

психолого-социальную службу, группу нутритивной поддержки, стационарное отделение медицинской (физической) реабилитации и/или другую форму обеспечения пациентов возможностями ЛФК — кинезиотерапии. На основе имеющегося опыта практической работы мы считаем, что минимальное штатное обеспечение должно составлять: 1 ставку специалиста социальной работы на отделение (30–40 коек), 1 ставку клинического психолога на 15–20 коек; минимальную штатную численность группы клинического питания можно определить из расчета 1 врач-диетолог и 1 медицинская сестра на стандартное детское отделение гематологии/онкологии, так же как для проведения ЛФК на 30–40 специализированных коек нужен как минимум 1 врач (кинезиотерапевт) и 2 инструктора, получивших специальную подготовку в этой области.

II этап реабилитации — лечебно-реабилитационный — инновационная стратегия в детской гематологии/онкологии

Сделан первый очень важный шаг в создании системы современной реабилитационной помощи детям и подросткам и, что очень важно, их семьям — 1 июня 2014 г. открыт Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» в структуре ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (ЛРНЦ). Это первый профильный центр, который может на должном уровне решать задачи II (частично и III) этапа комплексной реабилитации этих больных. Госпитализация детей-инвалидов (0–18 лет) и сопровождающих их лиц проводится при наличии реабилитационного потенциала по направлению федеральных центров или региональных управлений здравоохранения. Направлению на реабилитацию подлежат выписанные из стационара, в том числе на перерыв между циклами интенсивной ХТ, ЛТ и/или после трансплантации костного мозга, оперативных вмешательств.

В структуру ЛРНЦ входят 5 специализированных отделений долечивания и реабилитации детей: 1) после трансплантации костного мозга; 2) раннего возраста (от 0 до 3 лет); 3) с солидными опухолями; 4) с гемобластомами; 5) с опухолями ЦНС. Долечивание и ранняя реабилитация пациентов в условиях ЛРНЦ позволяет решать актуальные клинические проблемы, чего не существовало в таком формате до настоящего времени. Впервые в стране предложены и уже используются на практике лечебно-реабилитационные технологии для детей первого года жизни и раннего возраста. Приложены серьезные усилия для организации долечивания и реабилитации детей после ТГСК, что позволит решать вопросы профилактики, коррекции и лечения посттрансплантационных осложнений, в первую очередь инфекционных и вызванных хронической реакцией «трансплантат против хозяина».

Также в задачи ЛРНЦ входят долечивание и ранняя реабилитация пациентов после тяжелых хирургиче-

ческих вмешательств. В качестве важнейших преимуществ такой системы послеоперационного ведения можно указать повышение эффективности реабилитационных мероприятий, снижение частоты осложнений послеоперационного периода.

Центр используется в качестве клинической и учебной базы образовательных учреждений высшего, послевузовского, дополнительного и среднего образования при подготовке медицинских кадров, специалистов психологического профиля и социальной работы.

III этап – амбулаторно-поликлинический (диспансерный)

Третий этап комплексной реабилитации проводится при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала). Выполняется в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, ЛФК, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (сурдопедагога, тифлопедагога и других специалистов по профилю оказываемой помощи) медицинских организаций, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь, а также в профильном реабилитационном центре (отделении реабилитации), в местных санаториях, в городских центрах медико-психосоциальной реабилитации, в профильном реабилитационном лагере, в городском семейном клубе.

Целью III этапа реабилитации является улучшение функционального состояния систем организма, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение психологического статуса пациента, частичный или полный отказ от медикаментозного лечения. В задачи этого этапа входят: продолжение комплексной реабилитации с привлечением в том числе технологий санаторно-курортного оздоровления с использованием природных и преформированных физических лечебных факторов, ЛФК, методов адаптивной физической культуры, кинезиотерапии, аппаратной реабилитации и пр.; психолого-социальная реабилитация ребенка и всех членов семьи; академическая реабилитация. Коррекция школьной неуспешности. Помощь детям в реинтеграции в школу.

В заключение необходимо отметить, что для создания в стране системы реабилитации детей с онколо-

гическими и гематологическими заболеваниями необходимы:

- развитие нормативно-правовой базы и медико-экономических условий для семейной реабилитации; включающее одновременную реабилитацию больных, сибсов и родителей на II и III этапах реабилитации;
- организация службы катамнеза для формирования региональных и федеральной баз данных (регистров) о детях в ремиссии онкологических заболеваний, нуждающихся в реабилитационном лечении и психолого-социальном сопровождении;
- открытие профильных реабилитационных центров и специализированных санаторных баз в регионах;
- развитие и совершенствование системы подготовки врачей-реабилитологов и других специалистов.

И хотя попытки оказания реабилитационной помощи детям и подросткам были, конечно, и раньше – можно вспомнить наблюдение больных острым лимфобластным лейкозом в отделении гематологии и поликлинике Морозовской детской клинической больницы, работу отделения реабилитации ВОИЦ РАМН СССР (1990 г.), с 1992 г. – в реабилитационном отделении для детей с родителями НИИ детской гематологии на базе санатория «Русское поле», где, конечно, по мере возможностей отрабатывались принципы медицинской реабилитации детей-инвалидов [26–29].

Однако только сейчас создается структура, которая позволит осуществить мечту – помочь ребенку, заболевшему раком, совсем забыть о своей болезни, потому что он будет действительно здоровым человеком.

Уже с 2015 г. на основе разработанных совместно с Территориальным фондом медицинского страхования Московской области научно-методических документов, клинических рекомендаций и медико-экономических стандартов впервые в стране утверждены дифференциальные тарифы на финансовое обеспечение 17 реабилитационных программ, что сделало доступным реабилитацию для всех детей-инвалидов Российской Федерации.

ЛРНЦ «Русское поле» в 2015 г. готов принять и оказать помощь более чем 4000 детей, выздоровевшим от рака, и членам их семей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями. М.: Медпрактика-М, 2009. 575 с. [Standards for specialized care of children and adolescents with hematological and

oncological diseases. M.: Medpraktika-M, 2009. 575 pp. (In Russ.)]
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 909 с. [Rumyantsev A.G.,

Maschan A.A. Hematopoietic stem cell transplantation in children. M.: Medical Information Agency, 2003. 909 pp. (In Russ.)].
3. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях

- ях. М.: Медпрактика-М, 2006. 503 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Samochatova E.V. Supporting care and infections control in hematology and oncology. M.: Medpraktika-M, 2006. 503 pp. (In Russ.)]
4. Румянцев А.Г., Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Митраков Н.Н. Концепция медицинской, нейрокогнитивной и психолого-социальной реабилитации детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины 2015;(1) (в печати). [Rumyantsev A.G., Volodin N.N., Kasatkin V.N., Mitrakova N.N. The concept of medical, neurocognitive, psychological and social rehabilitation of children with cancer and hematological diseases. Vestnik vosstanovitelnoy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine 2015;(1) (In press), (In Russ.)].
5. Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Современные подходы и направления реабилитации детей с онкологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины 2014; 5:2–9. [Tseytlin G.Ya., Volodin N.N., Rumyantsev A.G. Current approaches to rehabilitation of children with cancer. Vestnik vosstanovitelnoy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine 2014;5:2–9 (In Russ.)].
6. Досимов Ж.Б. Поздние эффекты противоопухолевой терапии и обоснование комплексной реабилитации детей с онкогематологическими заболеваниями. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 52 с. [Dosimov Zh.B. Late effects of anticancer therapy and complex rehabilitation of children with hematologic malignancies. Dissert. D. Sci. M., 2004. (In Russ.)].
7. Ткаченко И.В. Состояние здоровья детей и подростков, излеченных от онкогематологических заболеваний. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 64 с. [Tkachenko I.V. The health of children and adolescents cured of hematological diseases. Dissert. D. Sci. M., 2009. (In Russ.)].
8. Равич-Шербо И.В., Киян И.Г., Румянцев А.Г. и др. Психологические особенности детей, страдающих острым лейкозом. Вопросы психологии 2004;6:84–92. [Ravich-Shcherbo I.V., Kiyani I.G., Rumyantsev A.G. et al. Psychological features of children with acute leukemia. Voprosy psichologii = Psychology Issues 2004;6:84–92. (In Russ.)].
9. Политова Е.А., Заваденко Н.Н., Румянцев А.Г. Нервно-мышечные расстройства при терапии острых лейкозов и лимфом. Онкогематология 2013;4:24–31. [Politova E.A., Zavadenko N.N., Rumyantsev A.G. Neuromuscular disorders in the treatment of acute leukemias and lymphomas. Onkogematologiya = Oncohematology 2013;4:24–31. (In Russ.)].
10. Тимаков А.М. Поздние кардиотоксические эффекты химиолучевой терапии у детей с гемобластомами и другими онкологическими заболеваниями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. [Timakov A.M. Late cardiotoxic effects of chemoradiation therapy in children with hematological malignancies and other cancers. Dissert. PhD. M., 1994. (In Russ.)].
11. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. Cancer 2003;97(11):2869–79.
12. Поляев Б.А., Лайшева О.А. Восстановительное лечение в педиатрии. Практическое руководство для врачей. Под ред. А.Г. Румянцева и В.Ф. Коколиной. М.: Медпрактика, 2008. [Polyaev B.A., Laysheva O.A. Rehabilitation treatment in pediatrics. Physicians Practical Guide. Ed.: Rumyantsev A.G., Kokolina V.F. M.: Medpraktika, 2008. (In Russ.)].
13. Ткаченко И.В., Румянцев А.Г. Иммунная дисфункция детей, излеченных от онкогематологических заболеваний. Вопросы практической педиатрии 2009;4:93–5. [Tkachenko I.V., Rumyantsev A.G. Immune dysfunction in children cured of hematological diseases. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Issues of Practical Pediatrics 2009;4:93–5. (In Russ.)].
14. Цейтлин Г.Я., Коновалова М.В., Вашура А.Ю., Румянцев А.Г. Методологические и организационно-методические проблемы клинического питания в детской онкологии. Детская онкология 2012;3:11–2. [Tseytlin G.Ya., Konovalova M.V., Vashura A.Yu., Rumyantsev A.G. Methodological and organizational problems of clinical nutrition in pediatric oncology. Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology 2012;3:11–2. (In Russ.)].
15. Досимов А.Ж. Медико-социально-психологический статус и результаты комплексной реабилитации детей с острым лимфобластным лейкозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 26 с. [Dosimov A.Zh. Medical, social and psychological features and results of complex rehabilitation in children with acute lymphoblastic leukemia. Dissert. PhD. M., 2008. (In Russ.)].
16. Askins M.A., Moore B.D. Preventing neurocognitive late effects in childhood cancer survivors. J Child Neurol 2008;23:1160–71.
17. Румянцев А.Г., Журавлев А.К., Гулая М.Д., Михальчик С.В. Особенности психологического состояния при онкологических заболеваниях у детей. М., 2013. 160 с. [Rumyantsev A.G., Zhuravlev A.K., Gulaya M.D., Michalchik S.V. Psychological features of children with oncological diseases. M., 2013. 160 pp. (In Russ.)].
18. Moore B.D. Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. J Pediatr Psychol 2005;30:51–63.
19. Butler R.W., Copeland D.R., Fairclough D.L. et al. A multicenter randomized clinical trial of cognitive remediation program for childhood survivors of pediatric malignancy. J Consult Clin Psychol 2008;76(3):367–78.
20. Resler S.R., Lacayo N.J., Jo B. A pilot study of an online cognitive rehabilitation program for executive function skills in children with cancer-related brain injury. Brain Inj 2011;25(1):100–12.
21. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers, 2006 (USA). Адрес в сети Интернет: www.survivorshipguidelines.org.
22. Long-term follow-up of survivors of childhood cancer – SIGN 76. Адрес в сети Интернет: www.sign.ac.uk/pdf/sign76.pdf.
23. Therapy based long term follow-up, 2005 (Great Britain). Адрес в сети Интернет: www.ukccsg.org.
24. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации». [«Organization of medical rehabilitation». Order of the Ministry of Health of Russian Federation № 1705н; 29 December 2012. (In Russ.)].
25. Лебедь О.Л., Гусева М.А., Цейтлин Г.Я. Особенности социально-педагогической работы с семьями, оказавшимися в сложной жизненной ситуации в связи с онкологическим заболеванием у ребенка. Социальная педагогика 2013;5:27–33. [Lebed' O.L. Guseva M.A., Tseytlin G.Ya. Features of social and educational work with families in difficult situations due to child with cancer. Sotsialnaya pedagogika = Social Pedagogy 2013;5:27–33. (In Russ.)].
26. Дурнов Л.А., Салтанов А.И., Дорогова Е.В., Ярилина В.В. Лечебная физкультура в детской онкологической практике (Медицинские рекомендации). Минздрав СССР. М., 1987. 25 с. [Durnov L.A., Saltanov A.I., Dorogova E.V., Yarilina V.V. Therapeutic exercise in pediatric oncology practice (medical recommendations). Ministry of Health of the USSR. M., 1987. 25 pp. (In Russ.)].
27. Бородина И.Д. Принципы реабилитации детей в ремиссии острого лимфобластного лейкоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. [Borodina I.D. Rehabilitation of children with acute lymphoblastic leukemia in remission. Dissert. PhD. M., 2002. (In Russ.)].
28. Моисеенко Е.И. Медико-социальные аспекты помощи детям с онкологическими заболеваниями. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. [Moiseenko E.I. Medical and social aspects of care in children with cancer. Dissert. D. Sci. M., 1997. (In Russ.)].
29. Цейтлин Г.Я. Реабилитация в детской онкологии. В кн. Руководство по детской онкологии. Под ред. Л.А. Дурнова. М.: Миклош, 2003. С. 231–238. [Tseytlin G.Ya. Rehabilitation in Pediatric Oncology. In: Manual of Pediatric Oncology, Ed.: Durnov L.A. M.: Miklosh, 2003. Pp. 231–238. (In Russ.)].

Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты ретроспективного исследования

С.В. Семочкин^{1,2}, Е.Г. Аршанская^{2,3}, О.Д. Захаров⁴, А.Н. Котельникова²,
С.С. Куликова^{1,2}, Е.В. Ованесова⁵, Ю.Б. Кочкарева⁶, В.Л. Иванова³

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

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

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

⁴ГБУЗ «Городская поликлиника № 11, филиал № 4», Москва; Россия, 119421, Москва, ул. Новаторов, 5;

⁵ГБУЗ «Городская поликлиника № 201, филиал № 1», Зеленоград; Россия, 103305, Зеленоград, корп. 225;

⁶ГБУЗ «Городская поликлиника № 68», Москва; Россия, 119180, Москва, ул. Малая Якиманка, 22, стр. 1

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин semochkin_sv@rsmu.ru

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности комбинации бендамустина и ритуксимаба (схема BR) у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). В период с 01.2012 по 04.2013 лечение было инициировано 43 пациентам (21 – рецидивы, чувствительные к последней линии терапии; 22 – рефрактерный ХЛЛ). Медиана возраста на момент начала исследуемой терапии составила 63,5 года, разброс от 43 до 81 года. Ответ в соответствии с критериями NCI-WG (1996) оценен у 40 больных. Полная ремиссия (ПР) документирована в 5 (12,5%), частичная (ЧР) или нодулярная частичная ремиссия (нЧР) в 17 (42,5%) случаях. МРБ-негативной ПР достиг 1 (20,0%) из 5 пациентов с ПР. При медиане наблюдения за выжившими пациентами 23,5 мес 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 47,2 ± 8,5% (медиана – 18,5 мес), общая выживаемость (ОВ) – 66,9 ± 7,9% (медиана не достигнута). Гематологическая токсичность III–IV степени имела место в 15 (34,9%), инфекционные осложнения той же степени – в 5 (11,6%) случаях. Достоверно ухудшили 2-летнюю ОВ предлеченность от 3 и более линий (37,5 ± 16,1% против 74,7 ± 8,3%; $p = 0,016$), наличие «bulky disease» более 10 см (0,0% против 75,4 ± 7,5%; $p < 0,001$) и применение ритуксимаба в комбинации с химиопрепаратами в предшествующих линиях по сравнению с «наивными» случаями (44,1 ± 10,5% против 92,9 ± 6,9%; $p = 0,009$).

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, рецидив, рефрактерность, бендамустин, ритуксимаб

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-16-23

Combination of bendamustine and rituximab in the management of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: the results of retrospective study

S. V. Semochkin^{1,2}, E. G. Arshanskaya^{2,3}, O. D. Zakharov⁴, A. N. Kotelnikova²,
S. S. Kulikova^{1,2}, E. V. Ovanesova⁵, Yu. B. Kochkareva⁶, V. L. Ivanova³

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

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

³S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Pr-d., Moscow, 125284, Russia;

⁴Polyclinic № 11, Affiliate № 4, Moscow; 5 Novatorov St., Moscow, 119421, Russia;

⁵Polyclinic № 201, Affiliate № 1, Zelenograd; Bldg. 225 Zelenograd, 103305, Russia;

⁶Polyclinic № 68, Moscow; 22, Bldg. 1 Malaya Yakimanka, Moscow, 119180, Russia

Efficacy and safety results of rituximab and bendamustine combination (Scheme BR) in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) are presented. From 01.2012 to 04.2013, the treatment was initiated in 43 patients (21 with relapses are sensitive to the last line of therapy; 22 – with refractory CLL). Median age at start of therapy was 63.5 years (range from 43 to 81 years). In 40 patients response was evaluated according to NCI-WG criteria (1996). Complete remission (CR) is documented in 5 (12.5%) cases, partial (PR) or nodular partial remission (nPR) in 17 (42.5%) cases. MRD-negative CR was achieved in 1 (20.0%) of 5 patients with CR. With 23.5 months of median follow-up for surviving patients 2-year progression-free survival (PFS) was 47.2 ± 8.5% (median – 18.5 months), overall survival (OS) – 66.9 ± 7.9% (median not achieved). Hematological toxicity Grade 3–4 occurred in 15 (34.9%) cases, same degree infectious complications in 5 (11.6%) cases. Patients received 3 or more therapy lines before this treatment (37.5 ± 16.1% against 74.7 ± 8.3%; $p = 0.016$), with «bulky disease» more than 10 cm (0.0% vs. 75.4 ± 7.5%; $p < 0.001$) and received rituximab in combination with chemotherapy in the previous lines, compared to the «naive» cases (44.1 ± 10.5% against 92.9 ± 6.9%; $p = 0.009$) have significantly worsened 2-year OS.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, relapse, refractory, bendamustine, rituximab

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вариант лейкоза у взрослых в России и странах Евросоюза. Каждый год в нашей стране диагностируется порядка 3,8 тыс. новых случаев заболевания [1]. Заболевание чрезвычайно гетерогенное в прогностическом отношении. Выживаемость отдельных пациентов может варьировать от нескольких месяцев до десятилетий. Выбор метода терапии зависит от целого ряда факторов, включая возраст и физическое состояние пациента, клиническую стадию, генетические и молекулярные характеристики болезни [2]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным методом, обладающим курабельным потенциалом при ХЛЛ. С помощью аллогенной ТГСК можно вылечить до половины всех пациентов, однако пожилой возраст и высокая смертность, связанная с этой процедурой, не позволяют рекомендовать ее для широкого применения [3]. Наилучшим методом первой линии лекарственной терапии ХЛЛ на сегодняшний день является комбинация флударабина, циклофосфида и ритуксимаба (FCR) [4, 5]. Несмотря на то что частота всех ответов на данной терапии превышает 90 %, рано или поздно все эти пациенты рецидивируют. В целом ХЛЛ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Для лечения рефрактерного ХЛЛ предложен ряд оригинальных опций, включая алемтузумаб, леналидомид, новые моноклональные анти-CD20-антитела (офатумумаб, обинтузумаб) и ингибитор тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб). К сожалению, большинство этих препаратов не зарегистрировано в России, либо недоступно для практических целей.

Бендамустин – цитостатик из группы алкилирующих агентов, обладающий высокой активностью при лимфопролиферативных заболеваниях, в том числе при ХЛЛ [6]. Препарат продемонстрировал несомненное преимущество по сравнению с флударабином у пациентов с неудачами на терапии хлорамбуцилом [7]. Благоприятный профиль токсических осложнений, представленный в основном умеренной миелосупрессией,

тошнотой и нетяжелыми инфекциями, делает его идеальным агентом для включения в комбинации с другими препаратами. В исследовании Германской группы по изучению ХЛЛ (GCLLSG) комбинация бендамустина с ритуксимабом (схема BR) продемонстрировала при рецидивирующем и рефрактерном ХЛЛ возможность достижения ответа у 59 % пациентов с медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) 15,2 мес, что представляет несомненный интерес [8].

Исходя из сказанного, **целью настоящего исследования** явился анализ клинической эффективности комбинации и профиля токсичности схемы BR на собственной популяции пациентов с рецидивирующим и рефрактерным ХЛЛ.

Пациенты и методы

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ данных пациентов, пролеченных в условиях муниципальных амбулаторных подразделений гематологии г. Москвы с помощью комбинации BR по поводу рецидивирующего и рефрактерного ХЛЛ. Полнота выборки обеспечена единой базой больных, получавших льготное обеспечение препаратом бендамустин за счет бюджета Департамента здравоохранения г. Москвы. Включены все пациенты, которым лечение было инициировано в период с 01.2012 по 04.2013. Первичной целью была оценка частоты и качества ответа на терапию, вторичными – сбор данных по нежелательным явлениям (НЯ), анализ общей выживаемости (ОВ) и ВБП. Расчет показателей выживаемости выполнен по состоянию на 01.11.2014.

Диагностика отдельных событий и оценка ответа на терапию проводились в соответствии с критериями Рабочей группы Национального онкологического института США (NCI-WG, 1996) [9]. Под рефрактерностью понимали отсутствие полной (ПР), частичной (ЧР) или нодулярной частичной ремиссии (нЧР) после завершения программы терапии или прогрессирование в пределах 6 мес от ее окончания.

Общий дизайн исследования представлен на рис. 1. Пациенты получали бендамустин внутривенно (в/в)

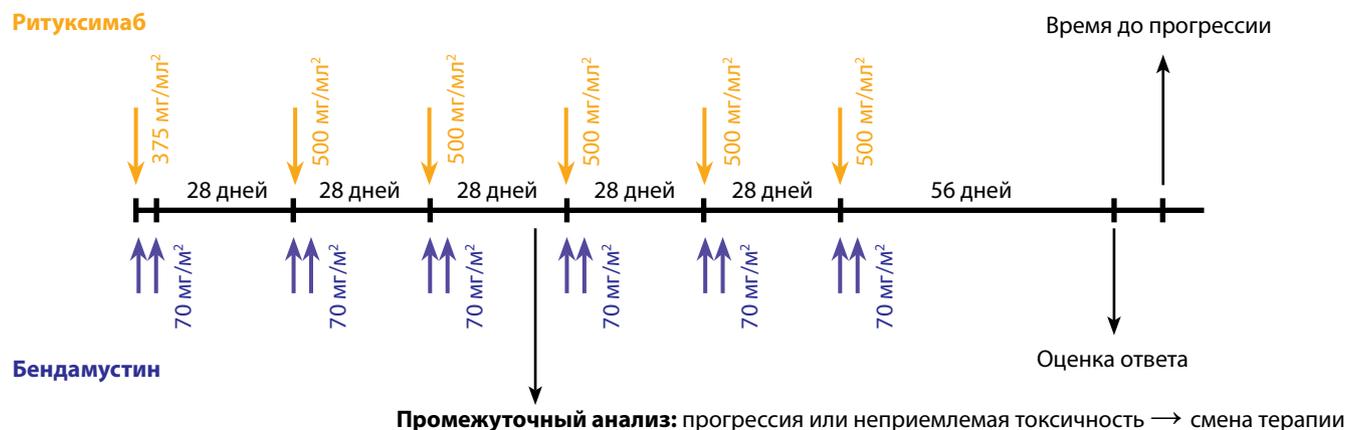


Рис. 1. Общий вид дизайна исследования

в дозе 70 мг/м² в дни 1–2 каждого цикла и ритуксимаб в виде длительной в/в инфузии в дозе 375 мг/м² в день 0 цикла 1 и 500 мг/м² в день 1 циклов 2–6. По решению лечащего врача допускалось повышение дозы бендамустина до 90 мг/м² сохранным пациентам с достаточными ресурсами кроветворения. В случае известной истории вирусного гепатита В или непереносимости ритуксимаба лечение проводилось только бендамустином в дозе 100 мг/м² в дни 1 и 2 каждого цикла. Курсы повторяли каждые 28 дней. Предполагалось максимум 6 циклов в зависимости от индивидуальной чувствительности и переносимости.

Промежуточный анализ эффективности терапии проводился после окончания первых 3 циклов. Пациенты, у которых проявились признаки прогрессирования болезни (ПБ) или неприемлемой токсичности, выводились из исследования. Больным, достигшим лишь стабилизации болезни (СБ), допускалось продолжать лечение по исходной программе. Данные по токсичности фиксировались в первичной медицинской документации перед началом каждого очередного цикла терапии. Тяжесть НЯ оценивали с помощью критериев NCI-CTCAE (версия 4.0) [10]. Оценку ответа на терапию в объеме общего анализа крови, физикального, рентгеновского и ультразвукового исследования зон исходного поражения лимфатических узлов, определение размеров печени и селезенки проводили через 1 мес после завершения последнего цикла BR. Больным, достигшим объективного ответа, требовалось подтвердить его через 2 мес. Исследование костного мозга проводилось в момент окончательного подтверждения ответа больным с предполагаемой ПР. Исследование минимальной резидуальной болезни (МРБ) пациентам с подтвержденной ПР проводилось с помощью проточной цитофлуориметрии по периферической крови.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием компьютерной программы SPSS 20.0. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Майера [11]. Анализировались временные параметры всех больных, включенных в исследование, а под точкой отсчета понимали начало исследуемой терапии. При расчете ВБП под событием понимали рецидив/прогрессирование или смерть вследствие любой причины, ОВ — только смерть больного. Потерянными из-под наблюдения считались пациенты, по которым не было сведений более 12 мес. Значимость различий между кривыми выживаемости определяли с помощью теста log-rank [12]. Значимость различий между группами по частоте достижения ответа выполнена с помощью теста χ^2 . Относительный риск (hazard ratio, HR) и его 95 % доверительный интервал рассчитаны с помощью метода мультивариантной логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Инициальные характеристики больных

В период с 01.2012 по 04.2013 лечение по программе BR было инициировано 43 пациентам (мужчины — 28, женщины — 15) в одном из 4 муниципальных учреждений г. Москвы (гематологический центр ГКБ им. С.П. Боткина, городские поликлиники № 11, 68 и 201). Медиана возраста на момент начала исследуемой терапии составила 63,5 года, разброс от 43 до 81 года. Демографические и клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

Таблица 1. Инициальные биологические и клинические характеристики больных ХЛЛ

Параметры	Пациенты (n = 43)	
	Абс.	%
Возраст, лет		
медиана (разброс)	63,5 (43–81)	
≥ 65	18	41,8
Текущий статус ХЛЛ		
рецидивирующий (R)	21	48,8
рецидивирующий/рефрактерный (R/R)	22	51,2
Клиническая стадия по Binet		
B	25	58,1
C	18	41,9
Длительность предшествующего анамнеза ХЛЛ, годы		
медиана (разброс)	5,1 (1,1–12,3)	
Количество линий предшествующей терапии		
медиана (разброс)	2 (1–6)	
≥ 3	14	32,6
В-симптомы		
есть	12	27,9
Спленомегалия		
есть	26	60,5
“Bulky disease” > 10 см		
есть	5	11,6
Гемоглобин, г/л		
медиана (разброс)	121 (61–159)	
< 100	7	16,3
Лейкоциты, × 10⁹/л		
медиана (разброс)	16,8 (1,2–98,2)	
> 50,0	10	23,3
Лимфоциты, %		
медиана (разброс)	75 (12–94)	
Тромбоциты, × 10⁹/л		
медиана (разброс)	135 (11–480)	
< 100,0	15	34,9
CD38⁺, % (n = 11)		
> 30	8	72,7
Хромосомные aberrации (FISH, n = 12)		
del (11q)	4	33,3
del (13q)	6	50,0
del (17p)	2	16,7
Мутационный статус IGVH (n = 6)		
немутированный	4	66,7

Медиана количества циклов предшествующей терапии составила 2 (разброс – 1–6), в том числе 3 и более линий – 14 (32,6 %) пациентов. В 32 (74,4 %) случаях хотя бы в одной линии проводилась терапия флударабином, в 28 (65,1 %) – ритуксимабом в комбинации с различными схемами химиотерапии (ХТ) и в 16 (37,2 %) – ритуксимабом в качестве поддерживающей терапии. Двадцать один (48,8 %) пациент был с рецидивом, чувствительным к терапии, 14 (32,6 %) – прогрессировали непосредственно на последней линии терапии и 8 (18,6 %) – рецидивировали в пределах 6 мес после окончания лечения. Рефрактерными к флударабину были 16 (50,0 %) из 32 и к ритуксимабу – 16 (57,1 %) из 28 пациентов (табл. 2).

Молекулярные исследования были выполнены у 12 больных. Неблагоприятные хромосомные аберрации выявлены у половины пациентов, которым было выполнено FISH-исследование: в 4 (33,3 %) из 12 случаев была обнаружена del(11q) и в 2 (16,7 %) – del(17p).

Эффективность терапии

Терапию с помощью комбинации BR получили 36 (83,7 %) пациентов, 7 (16,3 %) – монотерапию бендамустином. Доза препарата 70 мг/м² в комбинации BR применялась у 19 (52,8 %) пациентов, 90 мг/м² – у 17 (47,2 %). Медиана количества проведенных циклов терапии составила 5, разброс – от 2 до 7. Ответ на терапию в соответствии с критериями NCI-WG (1996) оценен у 40 (93,0 %) больных (рис. 2).

У 22 (55,0 %) из 40 пациентов получен ответ на терапию, в том числе ПР была документирована у 5 (12,5 %) и ЧР или нЧР – у 17 (42,5 %). МРБ-негативной ПР достиг 1 (20,0 %) из 5 пациентов с ПР. Для 11 (27,5 %) больных в качестве наилучшего ответа констатирована лишь СБ, 7 (17,5 %) прогрессировали непосредственно на терапии. Ответ на текущую salvage-терапию очевидным образом уступал наилучшему ответу, полученному на предшествующих линиях: ПР – 11 (25,6 %) случаев из 43; ЧР/нЧР – 16 (37,2 %); СБ – 9 (20,9 %) и ПБ – 7 (16,3 %).

Таблица 2. Предшествующая терапия ХЛЛ

Предшествующая терапия	Пациенты	Рефрактерные к данному виду терапии пациенты	
		Абс.	%
Флударабин-содержащие циклы ХТ	32	16	50,0
Ритуксимаб-основанная иммуноХТ	28	16	57,1
Монотерапия ритуксимабом (поддерживающее лечение)	16	10	62,5
Локальная лучевая терапия	1	1	100,0

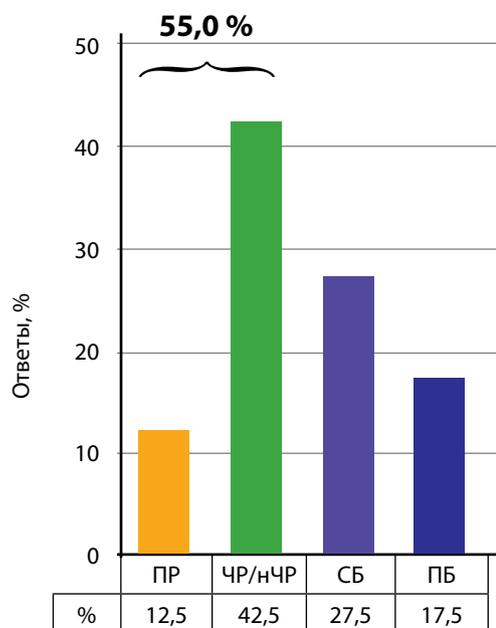


Рис. 2. Ответ на терапию

При медиане наблюдения за выжившими пациентами 23,5 мес 2-летняя ВБП составила 47,2 ± 8,5 % (медиана – 18,5 мес) (рис. 3) и ОВ – 66,9 ± 7,9 % (медиана не достигнута) (рис. 4). Потери для наблюдения 3 (7,0 %) пациента.

Анализ нежелательных явлений, связанных с терапией

Анализ НЯ представлен в табл. 3. Самым частым НЯ, документированным в нашем исследовании, была гематологическая токсичность, те или иные проявления которой имели место у 28 (65,1 %) пациентов. Клинически значимая гематологическая токсичность имела место в 15 (34,9 %) случаях, включая нейтропению у 7 (16,3 %), анемию у 3 (7,0 %) и тромбоцитопению у 5 (11,6 %) больных. Тяжелые инфекционные осложнения III–IV степени имели место у 5 (11,6 %) пациентов. Тошнота и рвота были в пределах I–II степени в 10 (23,2 %) случаях. Ни одного случая смерти больных, связанного с проводимым лечением, не было.

Анализ прогностических факторов

Анализ предикторного значения отдельных биологических и клинических показателей представлен в табл. 4. Вероятность достижения объективного ответа на терапию была ниже у пациентов с рефрактерным ХЛЛ, чем при рецидиве, чувствительном к последней линии терапии (40,9 % против 72,2 %, p = 0,048; HR 0,27 (0,07–1,01), p = 0,052), и в случае тяжелой предлеченности, в виде 3 и более линий (41,2 % против 60,7 %, p = 0,058; HR 0,46 (0,12–1,83), p = 0,016). Не влияли на вероятность достижения ответа возраст, пол, клиническая стадия, наличие опухолевых масс более 10 см, характер предшествующей терапии и доза бендамустина в циклах BR (70 мг/м² против 90 мг/м²).

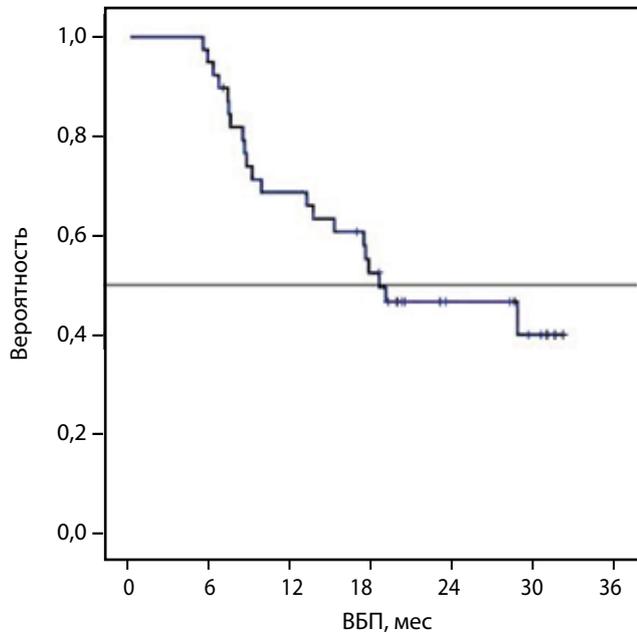


Рис. 3. ВВП пациентов с рецидивирующим и/или рефрактерным ХЛЛ на протоколе В/ВР: 2-летняя ВВП – $46,6 \pm 8,2\%$ ($n = 43$, событий – 20, потеряны – 4), медиана ВВП – 18,5 мес

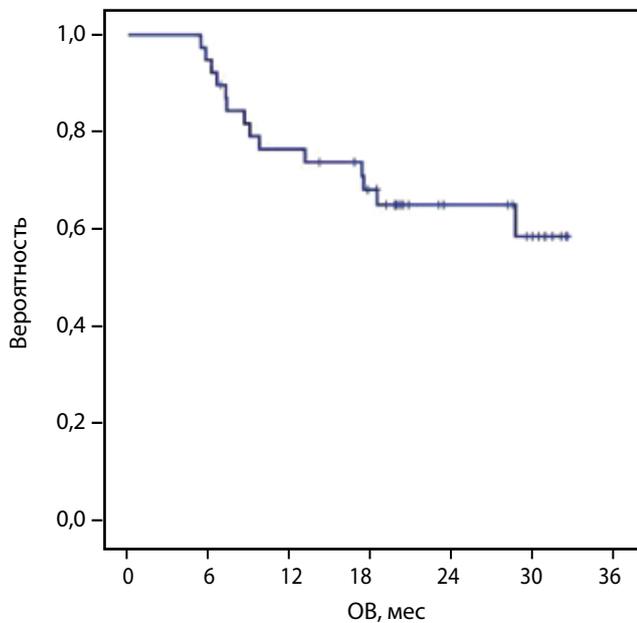


Рис. 4. ОВ пациентов с рецидивирующим и/или рефрактерным ХЛЛ на протоколе В/ВР: 2-летняя ОВ – $65,1 \pm 7,9\%$ ($n = 43$, умерли – 13, потеряны – 4), медиана ОВ не достигнута

Делеция 17p статистически не ухудшала прогноз, но из 2 пациентов, у которых она была обнаружена, один достиг лишь стабилизации, а 2-й умер от прогрессирования. Достоверно уменьшали 2-летнюю ОВ предлеженность от 3 и более линий ($37,5 \pm 16,1\%$ против $74,7 \pm 8,3\%$; $p = 0,016$), наличие “bulky disease” более 10 см ($0,0\%$ против $75,4 \pm 7,5\%$; $p < 0,001$) и применение ритуксимаба в комбинации с химиопрепаратами в предшествующих линиях по сравнению с «наивными» случаями ($44,1 \pm 10,5\%$ против $92,9 \pm 6,9\%$; $p = 0,009$).

Таблица 3. НЯ, ассоциируемые с терапией

Токсичность	Все степени		III–IV степени	
	абс.	%	абс.	%
Гематологическая токсичность	28	65,1	15	34,9
• лейкопения	10	23,2	5	11,6
• нейтропения	10	23,2	7	16,3
• тромбоцитопения	13	30,2	5	11,6
• анемия	7	16,3	3	7,0
Инфекции	13	30,2	5	11,6
Гемолиз	7	16,3	0	0,0
Аллергические реакции	5	11,6	2	4,7
Кардиоваскулярные осложнения	3	7,0	2	4,7
Тошнота, рвота	10	23,2	0	0,0
Другая негематологическая токсичность	11	25,6	2	4,7

Обсуждение полученных результатов

Лечение рецидивирующего и/или рефрактерного ХЛЛ по-прежнему представляет существенные трудности, а его эффективность уступает таковой для первичных больных [13]. Комбинация бендамустина с терапевтическими анти-CD20 моноклональными антителами представляет несомненный практический интерес. Между тем данные по применению ее при рецидивирующем и рефрактерном ХЛЛ получены на ограниченных когортах больных и теоретически воспроизводимость результатов может отличаться в разных популяциях.

В наиболее раннее исследование был включен 21 пациент с рефрактерным к стандартной терапии ХЛЛ. Бендамустин назначался в дозе 100 мг/м^2 в 1-й и 2-й дни каждые 28 дней. В целом, ответ на терапию был документирован у 14 (67 %) пациентов, включая ПР в 6 (29 %) случаях [14]. В сравнительное рандомизированное исследование бендамустина против флударабина было включено 89 пациентов с рецидивами ХЛЛ. Сорок шесть пациентов получили бендамустин в дозе 100 мг/м^2 в 1-й и 2-й дни каждые 28 дней, а 43 – флударабин в дозе 25 мг/м^2 в 1–5-й дни каждые 28 дней. Терапию планировали в объеме 8 циклов терапии. Общая частота всех ответов была существенно лучше в группе бендамустина (78 % против 65 %), как и вероятность достижения ПР (29 % против 10 %). Достоверного преимущества в отношении ОВ не было, поскольку при прогрессировании больным сразу начинали лечение по другим схемам. Исследование преследовало цель продемонстрировать преимущество в качестве ответа [15].

В одногрупповое исследование GCLLG, опубликованное К. Fischer et al., вошли 78 пациентов, включая 22 (28 %) больных с известной рефрактерностью

Таблица 4. Прогностическая значимость отдельных биологических и клинических показателей

Параметры	n	Все ответы (ПР + ЧР + нЧР)				2-летняя ОВ		
		%	P ¹	HR (95 % ДИ)	P ²	Умерли	B ± ст. ош.	P ³
Возраст, лет								
< 65	25	56,5				9	57,2 ± 10,9	
≥ 65	18	52,9	0,538	0,86 (0,25–3,05)	0,808	4	75,5 ± 10,7	0,408
Статус ХЛЛ								
R	21	72,2				4	79,3 ± 9,2	
R/R	22	40,9	0,048	0,27 (0,07–1,01)	0,052	9	50,8 ± 11,8	0,084
Стадия по Binet								
B	25	65,2				7	68,3 ± 9,9	
C	18	41,2	0,117	0,37 (0,10–1,36)	0,096	6	60,2 ± 12,9	0,604
Количество линий предшествующей терапии								
1–2	29	60,7				7	74,7 ± 8,3	
≥ 3	14	41,7	0,058	0,46 (0,12–1,83)	0,016	6	37,5 ± 16,1	0,016
“Bulky disease” > 10 см								
нет	38	55,6				8	75,4 ± 7,6	
да	5	50,0	0,617	0,80 (0,10–6,23)	0,832	5	0,0 ± 0,0	< 0,001
Доза бендамустина в циклах BR, мг/м²								
70	19	61,1				7	58,7 ± 12,1	
90	17	56,2	0,524	0,82 (0,21–3,22)	0,655	4	74,5 ± 11,0	0,535
В против BR								
B	7	33,6				2	60,0 ± 21,9	
BR	36	58,8	0,238	2,86 (0,46–17,81)	0,261	11	66,6 ± 8,4	0,657
Флударабин в предшествующих линиях терапии								
нет	10	55,6				1	88,9 ± 10,5	
да	33	54,8	0,636	0,97 (0,22–4,32)	0,591	12	57,2 ± 9,4	0,230
Ритуксимаб в комбинации с химиопрепаратами в предшествующей терапии								
нет	15	64,3				1	92,9 ± 6,9	
да	28	50,0	0,298	0,56 (0,15–2,11)	0,389	13	44,1 ± 10,5	0,009
Поддерживающая терапия ритуксимабом в предшествующих линиях								
нет	26	50,0				9	63,3 ± 9,8	
да	17	62,5	0,326	1,67 (0,46–6,06)	0,438	4	68,4 ± 13,1	0,572

Примечание. P¹ рассчитано с помощью теста хи-квадрат; HR (95 % ДИ) – hazard ratio (95 % доверительный интервал) – рассчитан с помощью метода мультивариантной логистической регрессии; P² рассчитано для HR; B ± ст. ош. – выживаемость, рассчитанная с помощью метода Каплана–Мейера, ± стандартная ошибка; P³ получено в log-rank тесте; R – рецидивирующий; R/R – рецидивирующий/рефрактерный ХЛЛ.

к флударабину. Все пациенты получили лечение по схеме BR: бендамустин 70 мг/м² в дни 1 и 2 и ритуксимаб 375 мг/м² в день 0 цикла 1 и 500 мг/м² в последующие циклы 2–6. Терапию повторяли каждые 28 дней, планировалось 6 циклов. Общая частота всех ответов

достигла 59 %, ПР – 9 %. При медиане наблюдения 24,0 мес медиана ВВП составила 14,7 мес, а медиана ОВ – 33,9 мес. Ухудшали прогноз в данном исследовании del(17p) и отсутствие мутаций в генах переменного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (IGHV).

Наиболее частыми проявлениями токсичности III–IV степени были инфекции (12,8 %), нейтропения (23,1 %), анемия (16,6 %) и тромбоцитопения (28,2 % пациентов) [8].

Представленное нами исследование, по сути, является повторением последней приведенной работы, выполненной на собственной когорте из 43 пациентов. Терапевтическим отличием послужило увеличение суммарных доз бендамустина с 70 мг/м² на 1 введение до 90 мг/м² для части наиболее сохранных больных. Общая частота всех ответов в нашей работе составила 55,0 %, а ПР достигли 12,5 % пациентов. При сходной с исследованием GCLLG медиане наблюдения за выжившими пациентами 23,5 мес медиана ВБП была получена в близкой точке – 18,5 мес, а медиана ОВ формально еще не была достигнута. Кроме того, обращает на себя внимание меньшая частота гематологической токсичности III–IV степени в нашей работе (нейтропения – 16,3 %, анемия – 7,0 %, тромбоцитопения – 11,6 %), что при сходной частоте тяжелых инфекционных осложнений (11,6 % пациентов) может указывать лишь на ограниченность мониторинга в условиях неконтролируемого исследования. В ситуации, когда частота выполнения тестов крови строго не регламентируется, транзиторные изменения могут быть не замечены. Уменьшали вероятность ответа на терапию BR значительная предлеченность в виде 3 и более линий терапии ($p = 0,016$) и рефрактерность к последней линии терапии ($p = 0,048$).

Ограниченная продолжительность ответа (медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, – 14,7–18,5 мес) на современных схемах salvage-терапии диктует поиск оптимальной поддерживающей терапии. В ряде исследований показано, что последовательное использование при ХЛЛ консолидации и/или поддерживающей терапии улучшает качество ответа,

получаемого с помощью индукции [16, 17]. Поддерживающая терапия эффективна для лечения пациентов с рядом вариантов индолентных неходжкинских лимфом и Rh-негативным острым лимфобластным лейкозом. В отношении ХЛЛ она является новой концепцией. Основываясь на ограниченном количестве доступных данных можно предположить, что поддерживающая терапия может улучшить качество ремиссии и пролонгировать ВБП [17]. Классическая ХТ обычно не рассматривается для поддерживающего лечения, так как ее токсичность препятствует долгосрочному применению. Использование заниженных доз химиопрепаратов может стимулировать возникновение резистентных клонов [18]. Наилучшие результаты были получены для моноклональных антител (алемтузумаба и ритуксимаба), однако чрезмерная токсичность алемтузумаба препятствует его широкому использованию [19]. По данным нашего исследования, поддерживающая терапия ритуксимабом назначалась в рамках рутинной практики части пациентов (37,2 %), но оценить эффект от ее применения не представляется возможным. Иммуномодулирующий агент леналидомид тестируется в качестве возможной опции для поддерживающего лечения ХЛЛ, однако окончательные результаты пока не доступны [20].

Таким образом, комбинация BR является эффективной технологией лечения рецидивирующего и рефрактерного ХЛЛ. Частота ответа, показатели ВБП и ОВ, а также профиль НЯ соответствуют данным литературы. По результатам представленной работы нами инициировано следующее проспективное исследование, преследующее целью поиск режима поддерживающей терапии для пациентов, достигших объективного ответа после индукционного лечения по программе BR.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Ed.: Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. M.: "P.A. Gertsen MROI", 2014. 250 pp. (In Russ.)].
2. Никитин Е.А., Судариков А.Б. Хронический лимфолейкоз высокого риска: история, определение, диагностика и лечение. Клиническая онкогематология 2013;6(1):59–67. [Nikitin E.A., Sudarikov A.B. High-risk chronic lymphocytic leukemia: history, definition, diagnosis, and management. Klinicheskaya Onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2013;6(1):59–67. (In Russ.)].
3. Dreger P. The evolving role of stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27(2):355–69.
4. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376(9747):1164–74.
5. Eichhorst B., Fink A., Busch R. et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG). ASH Annual Meeting Abstracts 2013:526.
6. Стругов В.В., Стадник Е.А., Зарицкий А.Ю. Механизм действия и клиническая эффективность нового алкилирующего препарата бендамустина при хроническом лимфолейкозе. Клиническая онкогематология 2011;4(3):217–27. [Strugov V.V., Stadnik E.A., Zaritskiy A.Yu. The mechanism of action and clinical efficacy of new alkylating agents bendamustine in chronic lymphocytic leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2011;4(3):217–27. (In Russ.)].

7. Cheson B.D. Bendamustine in CLL: How quickly will today's consensus become tomorrow's memory? *Leuk Res* 2014;38(11):1267–8.
8. Fischer K., Cramer P., Busch R. et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3559–66.
9. Cheson B.D., Bennett J.M., Grever M. et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87(12):4990–7.
10. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published May 28, 2009.
11. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assn* 1958;53(282):457–81.
12. Berty H.P., Shi H., Lyons-Weiler J. Determining the statistical significance of survivorship prediction models. *J Eval Clin Pract* 2010;16(1):155–65.
13. Загоскина Т.П., Ткаченко С.Б., Голубева М.Е. и др. Сравнительная оценка эффективности флударабин-содержащих режимов и иммунохимиотерапии при хроническом лимфолейкозе. *Терапевтический архив* 2010;82(1):35–9. [Zagoskina T.P., Tkachenko S.B., Golubeva M.E. et al. Comparative efficacy of fludarabine-containing regimens and immunochemotherapy in chronic lymphocytic leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archives* 2010;82(1):35–9. (In Russ.)].
14. Aivado M., Schulte K., Henze L. et al. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results and future perspectives. *Semin Oncol* 2002; 29(4 Suppl. 13):19–22.
15. Niederle N., Megdenberg D., Balleisen L. et al. Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 2013;92(5):653–60.
16. Montillo M., Tedeschi A., Miquelisz S. et al. Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2337–42.
17. O'Brien S.M., Kantarjian H.M., Thomas D.A. et al. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am Canc Soc* 2003;98(12):2657–63.
18. Hainsworth J.D. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol* 2004;31(1 Suppl. 2):17–21.
19. O'Brien S.M., Kay N.E. Maintenance therapy for B-chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011;9(1):22–31.
20. Spina F., Rezzonico F., Farina L., Corradini P. Long-term molecular remission with lenalidomide treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2013;90(4):340–4.

Исходная почечная функция и вид химиотерапии: влияние на эффективность лечения больных хроническим лимфолейкозом

А.К. Никитина, Н.О. Сараева

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Контакты: Наталья Орестовна Сараева saraeva2002@mail.ru

В статье представлена оценка эффективности лечения больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в зависимости от вида химиотерапии (ХТ) и исходного состояния почек. Выявлена высокая эффективность применения флударабинсодержащих схем ХТ в лечении больных ХЛЛ по сравнению со схемами ХТ, не содержащими флударабин. При лечении флударабинсодержащими курсами ХТ имелась тенденция к снижению ответа на проводимое лечение у пациентов с исходной почечной недостаточностью. При лечении без использования флударабина ответ на проводимое лечение был статистически значимо ниже у пациентов с исходной почечной недостаточностью.

Ключевые слова: почечная недостаточность, хронический лимфолейкоз, химиотерапия, флударабин

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-24-28

Initial renal function and type of chemotherapy: impact on treatment efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia

A.K. Nikitina, N.O. Saraeva

Irkutsk State Medical University; 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

The paper presents an assessment of treatment efficacy in chronic lymphocytic leukemia CLL patients according to chemotherapy type and initial renal function. The high efficacy of chemotherapy with fludarabine in CLL patients with or without renal failure at diagnosis was revealed. However, regardless of chemotherapy type initial treatment response was worse in patients with renal failure.

Key words: renal failure, chronic lymphocytic leukemia, chemotherapy, fludarabine

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — самый частый вид лейкозов и является наиболее распространенным видом в странах Европы и Северной Америки, в которых на его долю приходится 30 % всех лейкозов [1]. Объективных статистических данных о частоте заболеваемости ХЛЛ в Российской Федерации мало. По данным Е.А. Никитина [2], в России ежегодно выявляется 4,5 тыс. вновь заболевших ХЛЛ. Средний возраст большинства пациентов с ХЛЛ составляет 65–69 лет [3].

Лечение больных ХЛЛ в настоящее время направлено на достижение полной стойкой ремиссии у пациентов моложе 60 лет либо на получение частичной ремиссии у больных старше 60 лет [4]. Одним из ведущих препаратов в лечении ХЛЛ является флударабин — мощное противоопухолевое средство с потенциально значимыми токсическими побочными эффектами (инфекции, миелотоксичность) [5]. Это был первый препарат, который позволил получать полные клинические ремиссии при ХЛЛ [6]. Для соматически ослабленных пациентов терапия хлорамбуцилом по-прежнему остается стандартом лечения [7]. Наличие сопутствующей

патологии и резистентности к хлорамбуцилу у больных пожилого возраста оправдывает применение дозоредуцированных режимов флударабина (флударабин, циклофосфан, ритуксимаб с эскалацией дозы, FCR-Lite) [8]. Комбинация флударабина с циклофосфаном (FC) позволяет получать ремиссии у 80–90 % ранее леченных пациентов с ХЛЛ и у 90–95 % ранее нелеченных пациентов моложе 60 лет [6]. Флударабинсодержащие схемы лечения эффективны и у пациентов более старшей возрастной группы. При использовании режима FCR-Lite полный ответ получен у 77 % пациентов старше 60 лет, частичный ответ — у 23 % [9]. Сравнительный анализ эффективности лечения пациентов, получавших терапию ритуксимабом в сочетании с хлорамбуцилом (RChl) (1-я группа) и хлорамбуцилом в монорежиме (2-я группа), показал, что общий ответ у больных 1-й группы — режим RChl — был выше, чем у больных 2-й группы на монотерапии хлорамбуцилом (80 % и 60 % соответственно) [10].

На сегодняшний день в лечении молодых больных ХЛЛ используются комбинированные флударабин-

содержащие схемы лечения. Отсутствуют литературные данные о том, что комбинированная терапия с бендамустином превосходит комбинированные режимы с использованием флударабина, поэтому у молодых пациентов препаратом первого выбора является режим FCR [11].

Эффективность лечения определяется не только видом химиотерапии (ХТ), но и состоянием внутренних органов [12]. Токсичность лечения является лимитирующим фактором, не позволяющим добиться успеха у пожилых больных ХЛЛ с наличием множества сопутствующих заболеваний [13]. Использование химиотерапевтических препаратов приводит к увеличению нагрузки на органы детоксикации, к которым относятся почки [14]. При наличии почечной недостаточности у больных ХЛЛ возникает необходимость в редукации дозы химиопрепаратов, сокращении курсов ХТ и удлинении интервалов между ними [15], что может негативно влиять на эффективность лечения.

В доступной литературе отсутствуют работы по изучению влияния исходной почечной функции на эффективность лечения больных ХЛЛ.

В связи с этим **целью нашего исследования** явилось изучение эффективности лечения больных ХЛЛ в зависимости от исходной почечной функции и вида ХТ.

Материалы и методы

Обследовано 119 больных ХЛЛ, из которых мужчин — 83 (69,7 %), женщин — 36 (30,3 %). Медиана возраста пациентов в момент диагностики заболевания составила 64 (40–82) года. Курсы ХТ с использованием флударабина получали 52 (43,7 %) пациента, без использования флударабина — 67 (56,3 %). В зависимости от исходной почечной функции больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты без почечной недостаточности со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин — 51 человек, 2-ю группу — пациенты с почечной недостаточностью со СКФ менее 60 мл/мин — 68 человек. Ответ на терапию определялся по критериям NCI-WG 1996 г. [16]. Группу ответивших на лечение составили пациенты с частичной ремиссией; группу не ответивших на лечение — пациенты со стабилизацией и прогрессированием заболевания [17]. СКФ рассчитывалась по формуле MDRD на основании концентрации креатинина

сыворотки крови [18]. Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 119 пациентов с ХЛЛ ответ на проводимое лечение наблюдался у 61 человека, отсутствие ответа — у 58.

В табл. 1 представлены данные по эффективности лечения пациентов с ХЛЛ в зависимости от исходного состояния почечной функции и вида ХТ. Как видно из табл. 1, у пациентов 1-й группы без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания при лечении флударабинсодержащими схемами ХТ ответ наблюдался чаще, чем у пациентов этой же группы, получающих лечение без флударабина (83,3 % и 61,9 % соответственно), но различие статистически незначимо ($p = 0,1$). У пациентов 2-й группы с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания, получающих лечение флударабинсодержащими курсами ХТ, ответ наблюдался статистически значимо чаще, чем при лечении без флударабина (63,6 % и 19,6 % соответственно; $p = 0,0007$).

При сравнении эффективности лечения пациентов, получающих одинаковые схемы ХТ, но различающихся по функциональному состоянию почек на момент диагностики заболевания, установлено, что у пациентов 1-й группы без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания при лечении флударабинсодержащими схемами ответ наблюдался у 83,3 %, в группе пациентов с почечной недостаточностью, получающих такое же лечение, — у 63,6 %. При отсутствии почечной недостаточности в момент диагностики заболевания отмечается тенденция к увеличению доли ответивших на лечение флударабином больных, по сравнению с больными, имеющими исходную почечную недостаточность ($p = 0,12$).

При лечении схемами ХТ без использования флударабина ответ на проводимую терапию в группе пациентов без почечной недостаточности наблюдался у 61,9 %, у пациентов с почечной недостаточностью — у 19,6 %. Как видно, доля пациентов без почечной недостаточности, ответивших на лечение, была статистически значимо выше, чем в группе пациентов с почечной недостаточностью ($p = 0,0015$).

Таблица 1. Ответ на проводимое лечение у больных ХЛЛ в зависимости от исходного состояния почечной функции и вида ХТ

Ответ	1-я группа, n = 51 (без почечной недостаточности)				2-я группа, n = 68 (с почечной недостаточностью)			
	с флударабином		без флударабина		с флударабином		без флударабина	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Есть	25	83,3	13	61,9	14	63,6	9	19,6
Нет	5	16,7	8	38,1	8	36,4	37	80,4
Всего	30	100	21	100	22	100	46	100

В табл. 2 представлена динамика СКФ у пациентов с ХЛЛ без почечной недостаточности и с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания в зависимости от вида ХТ.

Как видно из табл. 2, после проведения курсов ХТ с флударабином СКФ статистически значимо снизилась с 86,0 (76,2–95,4) до 65,9 (53,0–71,0) мл/мин ($p = 0,0002$). При лечении пациентов 1-й группы без использования флударабина не отмечается статистически значимого снижения СКФ ($p = 0,6$). Такая же закономерность отмечена и во 2-й группе. СКФ во 2-й группе пациентов с исходной почечной недостаточностью при лечении флударабином статистически значимо снижалась с 51,0 (53,0–56,5) до 38,7 (34,4–69,1) мл/мин ($p = 0,03$). Статистически значимого снижения СКФ у больных 2-й группы при лечении без использования флударабина не отмечено ($p = 0,07$).

В табл. 3 представлены осложнения, возникшие в ходе проводимой терапии у пациентов с ХЛЛ в зависимости от исходной функции почек и вида ХТ. Как видно из табл. 3, в 1-й группе пациентов без почечной недостаточности на момент диагностики заболевания миелотоксичность при лечении флударабином наблюдалась у 6 (20 %) человек, без использования флударабина – у 9 (42,9 %), различия статистически незначимы ($p = 0,12$). Инфекционные осложнения наблюдались у 2 (6,7 %) больных при лечении флударабином.

Во 2-й группе пациентов с исходной почечной недостаточностью при лечении флударабином миелотоксичность наблюдалась статистически значимо чаще, чем при лечении без флударабина (63,6 % и 21,7 % соответственно; $p = 0,001$). Инфекционные осложнения при лечении флударабином отмечены у 6 (27,3 %) больных, без использования флударабина – у 8 (17,4 %), различия статистически незначимы ($p = 0,36$). При сравнении обеих групп пациентов при лечении флударабином установлено, что в группе с исходной почечной недостаточностью доля больных с миелотоксичностью была достоверно выше, чем среди пациентов без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания (63,6 % и 20 % соответственно; $p = 0,003$), в то время как при лечении курсами ХТ без флудара-

бина статистически значимых различий между группами не получено ($p = 0,08$).

При сравнении наличия инфекционных осложнений у пациентов без почечной недостаточности в момент диагностики заболеваний и с исходной почечной недостаточностью при лечении флударабином не получено статистически значимых различий ($p = 0,058$). При лечении без использования флударабина у пациентов с почечной недостаточностью статистически значимо чаще наблюдались инфекционные осложнения по сравнению с пациентами без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания ($p = 0,05$).

Анализ эффективности лечения больных ХЛЛ показал, что без учета почечной функции из 52 пациентов с ХЛЛ, получавших лечение флударабином, ответивших на лечение было 39 (75 %) человек. Из 67 пациентов с ХЛЛ, получавших лечение без использования флударабина, ответ на лечение был получен у 22 (32,8 %) человек, что статистически значимо ниже, чем при использовании флударабина ($p = 0,0001$). Однако «цена» более высокой эффективности лечения при использовании флударабина связана со снижением СКФ на фоне ХТ (см. табл. 2). Как видно из табл. 2, независимо от исходной почечной функции при лечении флударабином происходит достоверное снижение СКФ ($p = 0,0002$ и $p = 0,03$).

Ответ на проводимую терапию связан не только с видом ХТ, но и с функциональным состоянием почек на момент диагностики заболевания. Нарушение функции почек на момент диагностики ХЛЛ может быть связано как с возрастными изменениями в почках, наличием сопутствующей патологии, так и с лейкозным процессом.

С увеличением возраста в почках происходят инволютивные изменения. У лиц пожилого возраста наблюдаются атрофия кортикального слоя почек, уменьшение количества активных клубочков, замедление канальцевой секреции. Прогрессирующий с возрастом артериолонефросклероз приводит к снижению функции почек в среднем на 1 % в год после достижения пациентом 50-летнего возраста [19]. Учитывая, что сред-

Таблица 2. Динамика СКФ у больных ХЛЛ без почечной недостаточности и с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания в зависимости от вида ХТ

Вид ХТ	1-я группа до ХТ, n = 51	1-я группа после ХТ, n = 51	2-я группа до ХТ, n = 68	2-я группа после ХТ, n = 68	p
	1	2	3	4	
	n = 30	n = 30	n = 22	n = 22	
С флударабином	86,0 (76,2–95,4)	65,9 (53,0–71,0)	51,0 (53,0–56,5)	38,7 (34,4–69,1)	$p_{1,2} = 0,0002$ $p_{3,4} = 0,03$
Без флударабина	n = 21	n = 21	n = 46	n = 46	$p_{1,2} = 0,6$ $p_{3,4} = 0,07$
	83,5 (79,0–87,0)	80,0 (76,0–86,6)	53,1 (48,2–57,0)	57,5 (53,8–77,0)	

Таблица 3. Осложнения на проводимое лечение у больных ХЛЛ в зависимости от исходного состояния почечной функции и вида ХТ

Осложнения	1-я группа, n = 51 (без почечной недостаточности)				2-я группа, n = 68 (с почечной недостаточностью)				p
	с флударабином, n = 30		без флударабина, n = 21		с флударабином, n = 22		без флударабина, n = 46		
	1		2		3		4		
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	
Миелотоксичность (всего)	6	20	9	42,9	14	63,6	10	21,7	$p_{1,2} = 0,12; p_{3,4} = 0,001;$ $p_{1,3} = 0,003; p_{2,4} = 0,08$
Нейтропения III/IV степени	1	3,3	3	14,3	4	18,2	3	6,5	$p_{1,2} = 0,3; p_{3,4} = 0,2;$ $p_{1,3} = 0,1; p_{2,4} = 0,4$
Тромбоцитопения III/IV степени	3	10	5	23,8	6	27,2	5	10,8	$p_{1,2} = 0,2; p_{3,4} = 0,15;$ $p_{1,3} = 0,14; p_{2,4} = 1,0$
Анемия III/IV степени	2	6,7	1	4,8	4	18,2	2	4,3	$p_{1,2} = 1,0; p_{3,4} = 0,09;$ $p_{1,3} = 0,3; p_{2,4} = 1,0$
Инфекции (все)	2	6,7	0	0	6	27,3	8	17,4	$p_{1,2} = 0,5; p_{3,4} = 0,36;$ $p_{1,3} = 0,058; p_{2,4} = 0,05$

ний возраст пациентов с ХЛЛ составляет 65–69 лет [1], большинство из них имеют сопутствующую патологию, которая может существенно влиять на функцию почек [20]. Почки вовлекаются в патологический процесс при широком спектре заболеваний внутренних органов [21]. Известно, что наблюдается поражение почек при таких распространенных заболеваниях, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, распространенный атеросклероз [22]. Почечная недостаточность при ХЛЛ может развиваться вследствие инфильтрации паренхимы органа опухолевыми (лейкозными) клетками [23]. Кроме того, при ХЛЛ вследствие иммунных нарушений может наблюдаться секреция моноклонального криоглобулина (I тип криоглобулинемии) [24]. При данной форме ХЛЛ может встречаться мембранопротерирующий гломерулонефрит, вызывающий нефротический синдром, мембранозный гломерулонефрит, AL-амилоидоз, некротический ангиит с микротромбозами [25]. Установлено, что при ХЛЛ возможна продукция парапротеинов (M-градиента), последние повреждают почечный клубочек и вызывают воспаление в нем [26]. Наряду с увеличением моноклонального иммуноглобулина при ХЛЛ отмечается снижение уровня нормальных иммуноглобулинов класса A, G и M. Гипогаммаглобулинемия при ХЛЛ обусловлена изменением соотношения основных субпопуляций T- и B-лимфоцитов, повышенным содержанием T-супрессоров, неспособностью лейкозных B-лимфоцитов отвечать на лимфокины, вырабатываемые нормальными T-лимфоцитами, что приводит к различным иммунологическим нарушениям, в том числе к развитию мочевого инфекции [15].

Снижение эффективности проводимой терапии при наличии почечной недостаточности может быть связано с изменениями в фармакокинетике лекарст-

венных препаратов. Данные изменения могут повышать токсичность или снижать эффективность проводимого лечения [2]. При сравнении эффективности лечения флударабином у пациентов с различной исходной почечной функцией установлено, что при наличии исходной почечной недостаточности имела тенденция к снижению ответа на проводимую терапию ($p = 0,1$). Одной из причин выявленной тенденции может быть статистически значимая более высокая миелотоксичность (см. табл. 3) у пациентов с исходной почечной недостаточностью, получавших курсы ХТ с флударабином ($p = 0,003$). При лечении без использования флударабина ответ на проводимую терапию был статистически значимо выше у пациентов без почечной недостаточности на момент диагностики заболевания ($p = 0,0015$). Снижение ответа у пациентов с исходной почечной недостаточностью может быть связано с наличием инфекционных осложнений (см. табл. 3), которые достоверно чаще наблюдались у пациентов с исходной почечной недостаточностью по сравнению с пациентами без почечной недостаточности на момент диагностики заболевания на фоне лечения курсами ХТ без флударабина ($p = 0,05$).

Заключение

Таким образом, независимо от функционального состояния почек у больных ХЛЛ ответ на проводимое лечение с использованием флударабина был выше по сравнению со схемами ХТ без флударабина. В то же время эффективность лечения определялась исходным функциональным состоянием почек. При наличии почечной недостаточности у больных ХЛЛ ответ на проводимое лечение как с использованием флударабина, так и без него был хуже, чем у пациентов без почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая гематология: руководство для врачей. 2-е издание. М.: Медицина, 2007. 1120 с. [Volkova M.A. Clinical hematology: physicians guide. 2nd edition. M.: Medicine, 2007. 1120 pp. (In Russ.)].
2. Никитин Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014. [Nikitin E.A. Differentiated therapy of chronic lymphocytic leukemia. Dissert. D. Sci. M., 2014. (In Russ.)].
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. 4-е издание. М.: Ньюдиамед, 2007. 1275 с. [Vorobyev A.I. Manual of Hematology. 4th Edition. M.: Newdiamed, 2007. 1275 pp. (In Russ.)].
4. Стадник Е.А., Никитин Е.А., Алексеева Ю.А. и др. Современная лекарственная терапия и прогностические факторы при хроническом лимфолейкозе. Обзор литературы и собственные данные. Бюллетень сибирской медицины 2008;7(Прил. 3):41–52. [Stadnik E.A., Nikitin E.A., Alekseeva Yu.A. et al. Current drug therapy and prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. Own data and literature review. Byulleten sibirskoy mediciny = Bulletin of the Siberian Medicine 2008;7(Suppl. 3):41–52. (In Russ.)].
5. Badoux X.C., Keating M.J., Wang X. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood 2011;117(11):3016–24.
6. Catovsky D., Richards S., Matutes E. et al. UK National Cancer Research Institute (NCRI); Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370(9583):230–9.
7. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под рук. проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М.: Медиа Медика, 2013. С. 104. [Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. Ed.: prof. Poddubnaya I.V., prof. Savchenko V.G. M.: Media Medica, 2013. 104 pp. (In Russ.)].
8. Woyach J.A., Ruppert A.S., Peterson B. et al. Impact of Age on Outcomes Following Initial Therapy with Various Chemotherapy and Chemoimmunotherapy Regimens in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of CALGB Studies. ASH Annual Meeting Abstracts 2011;118:289.
9. Foon K.A., Boyiadzis M., Land S.R. et al. fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009;27(4):498–503.
10. Hillmen P., Gribben J., Follows G. et al. Rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): final response analysis of an open-label phase II study. Blood 2010;116:307.
11. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376(9747):1164–74.
12. Бялик Т.Е., Гривцова Л.Ю., Карселадзе А.И. и др. Некоторые прогностические факторы при современной терапии хронического лимфолейкоза. Современная онкология 2007;8(4):1–6. [Byalik T.E., Gritsova L.Yu., Karseladze A.I. et al. Some of prognostic factors in therapy of chronic lymphocytic leukemia. Sovremennaya oncologiya = The Modern Oncology 2007;8(4):1–6. (In Russ.)].
13. Загоскина Т.П. Сравнительная оценка эффективности флударабинсодержащих режимов и иммунохимиотерапии при хроническом лимфолейкозе. Терапевтический архив 2010;82(1):35–9. [Zagoskina T.P. Comparative efficacy of fludarabine-containing regimens and immunochemotherapy in chronic lymphocytic leukemia. Terapevticheskiy archive = Therapeutic Archives 2010;82(1):35–9. (In Russ.)].
14. Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A.M. et al. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C) and rituximab (R)(FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves responses rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008;112:325.
15. Ворожейкина Е.Г., Савченко В.Г., Варшавский В.А. и др. Поражение почек при гемобластозах. Терапевтический архив 2005;7:16–22. [Vorozheykina E.G., Savchenko V.G., Varshavskiy V.A. et al. Kidney involvement in hematological malignancies. Terapevticheskiy archive = Therapeutic Archives 2005;7:16–22. (In Russ.)].
16. Cheson B.P., Bennett J.M., Grever M. et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996;87(12):4990–7.
17. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111(12):5446–56.
18. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150(9):604–12.
19. Лебедева О.Л. Особенности клинического течения и терапии заболеваний почек атеросклеротического генеза у больных пожилого и старческого возраста. Дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2004. [Lebedeva O.L. Clinical course and treatment of atherosclerotic kidney disease in elderly patients. Dissert. PhD. Voronezh, 2004. (In Russ.)].
20. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Поражение почек у больных хроническим лимфолейкозом. Урология и нефрология 1999;2:32–4. [Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Kidney involvement in patients with chronic lymphocytic leukemia. Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology 1999;2:32–4. (In Russ.)].
21. Денисова Т.П., Малинова Л.И. Клиническая геронтология: Избранные лекции. М., 2008. 256 с. [Denisova T.P., Malinova L.I. Clinical Gerontology: Selected Lectures. M., 2008. 256 pp. (In Russ.)].
22. Фомин В.В. Ишемическая болезнь почек: Клиническая картина, патогенез, тактика ведения. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Fomin V.V. Ischemic renal disease: clinical picture, pathogenesis, management. Dissert. PhD. M., 2008 (In Russ.)].
23. Мухин Н.А., Хасабов Н.Н. Паранеопластические нефропатии. Руководство для врачей под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 540–545. [Mukhin N.A., Khasabov N.N. Paraneoplastic nephropathy. Physicians Guide. Ed.: Tareeva I.E. M.: Medicine, 2000. Pp. 540–545. (In Russ.)].
24. Захарова Е.В. ANCA-ассоциированные криоглобулинемические васкулиты – диагностика и лечение. Нефрология и диализ 2005;1:78–92. [Zakharova E.V. ANCA-associated cryoglobulinemic vasculitis – diagnosis and treatment. Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis 2005;1:78–92. (In Russ.)].
25. Рехтина И.Г., Бирюкова Л.С. Поражение почек при моноклональной иммуноглобулинопатии. Нефрология и диализ 2005;7(4):422–4. [Rektina I.G., Biryukova L.S. Kidney involvement in monoclonal immunoglobulinopathies. Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis 2005;7(4):422–4. (In Russ.)].
26. Ronco P.M. Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity. Kidney Int 1999;56:355–77.

Поздние неинфекционные поражения легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ю.В. Скворцова, А.Е. Руднева, В.М. Делягин, Ю.А. Лерхендорф, Г.В. Терешенко,
Д.Н. Балашов, М.А. Масчан, А.А. Масчан
ФГБУФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Контакты: Юлия Валериевна Скворцова yuscvo@mail.ru

Технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в настоящее время позволяют излечить множество злокачественных и незлокачественных заболеваний взрослых и детей. Однако ТГСК остается высокотоксичным методом лечения, среди осложнений которого возможны длительный иммунодефицит, алло- и аутоиммунные реакции, дисфункции различных органов и систем. Эти состояния требуют тщательного наблюдения специалистами, ранней диагностики и адекватного лечения. В данной статье обсуждаются клинические особенности, диагностика и варианты терапии такой сложной группы поздних посттрансплантационных осложнений, как неинфекционные поражения легких. Эти состояния могут приводить к инвалидизации пациентов, несмотря на выздоровление от основного заболевания. Отражены актуальность и значимость своевременной диагностики данных патологических состояний, в том числе спектр исследований, доступных по месту жительства, с целью их эффективного лечения и улучшения качества жизни детей с осложнениями после ТГСК. Теоретические вопросы проиллюстрированы случаем из практики.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние осложнения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, хронические неинфекционные поражения легких

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-29-36

Late non-infectious lung damage in children after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation

Yu. V. Skvortsova, A. E. Rudneva, V. M. Delyagin, Yu. A. Lerkhendorf,
G. V. Tereshchenko, D. N. Balashov, M. A. Maschan, A. A. Maschan

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

Hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) technology currently allows curing a lot of malignant and non-malignant diseases in adults and children. However, HSCT is highly toxic treatment. HSCT complications include the possibility of prolonged immunodeficiency, allo- and autoimmune reactions and various organs dysfunction. These conditions require careful monitoring by specialists, early diagnosis and appropriate treatment. This article discusses the clinical features, diagnosis and treatment options of such late complications as non-infectious lung disease. These conditions can lead to disability of patients. Relevance and importance of timely diagnosis of these pathological conditions, including the range of clinical tests available on a residence, with a view to effective treatment can improve the quality of life of children with complications after HSCT. Theoretical issues are illustrated by case report.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, late complications after hematopoietic stem cells transplantation, chronic non-infectious lung disease

Введение

Последние достижения в биологии и иммунологии трансплантации привели к тому, что в настоящее время аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным способом излечения многих фатальных злокачественных и незлокачественных заболеваний. Однако до сих пор данный метод лечения имеет много осложнений, в том числе приводящих к инвалидизации или гибели пациентов.

Около двух десятилетий назад различные осложнения со стороны легких развивались у 25–60 % реципиентов алло-ТГСК, они обуславливали около 50 % трансплантационно-ассоциированной смертности [1].

В дальнейшем инфекционные поражения легких стали эффективно излечиваться с помощью современной антибактериальной и противогрибковой терапии. Угрожающими остались неинфекционные повреждения респираторного тракта.

Первый случай фатального облитерирующего бронхохолита у реципиента алло-ТГСК с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) был описан в 1982 г. [2]. Серия поздних неинфекционных легочных осложнений (Late Onset Non-infectious Pulmonary Complications, LONIPC) была представлена в 1987 г. как «заболевание нижних дыхательных путей у реципиентов алло-ТГСК» [3]. В 1998 г. A. Palmas et al. предложили первую классификацию LONIPC [4].

В детской популяции осложнения со стороны легких на поздних сроках после алло-ТГСК реже являются летальными, однако остаются сложной для решения проблемой [5, 6]. I. Cerveri et al. сообщали, что треть детей, выживших после ТГСК, имеют субклинические нарушения функции легких [7], С. Uderzo et al. также описали, что кумулятивная встречаемость дыхательной недостаточности к пяти годам после ТГСК составляет 35 % [8]. По данным N. Nishio et al., у 10 (10,3 %) из 97 детей после алло-ТГСК развились поздние легочные осложнения в среднем через 187 дней после ТГСК и при этом только 2 из 10 пациентов выжили [9]. По более ранним данным, встречаемость LONIPC составляет 10–25 % и существенно влияет на трансплантат-ассоциированную летальность [4, 10, 11].

Классификация поздних легочных осложнений

С 2011 г. используется расширенная классификация неинфекционных осложнений дыхательной системы, в которую входит большое количество самых разнообразных по патогенезу и клиническому течению заболеваний (табл. 1).

Американское торакальное общество определяет синдром идиопатической пневмонии (idiopathic pneumonia syndrome; IPS) как пневмопатию после ТГСК, характеризующуюся обширным повреждением альвеол, в этиологии которого исключены инфекционные патогены, сердечная дисфункция, острая почечная недостаточность, перегрузка жидкостью [12]. В патогенезе IPS большую роль играют сосудистые нарушения в легких, токсические эффекты проведенного кондиционирования, иммунологическое клеточно-опосредованное повреждение, воспалительные цитокины и скрытые легочные инфекции.

В данном обзоре мы остановимся на группе наиболее распространенных поздних (с манифестацией в период более 3 мес после ТГСК) осложнений, которые рутинно относят к IPS и в патогенезе которых

очевидно иммуно-опосредованное Т-лимфоцитами донора повреждение дыхательных путей.

В 1998 г. A. Palmas et al. предложили разделить LONIPC на 5 групп: облитерирующий бронхолит, облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией, диффузные альвеолярные повреждения, лимфоцитарная интерстициальная пневмония и неклассифицируемая пневмония [4]. Однако, поскольку в основе данной классификации лежало гистологическое исследование легочной ткани, ее применение на практике было затруднено.

В основе современной классификации лежит оценка функции внешнего дыхания (ФВД) – наиболее надежный метод раннего выявления и динамического наблюдения LONIPC. На основании результатов исследования ФВД LONIPC разделяются на 2 группы [13, 14]: 1) обструктивная дыхательная недостаточность, характеризующаяся редукцией форсированного объема выдоха (ФОВ, FEV1), в то время как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, FVC 80 %) остается в норме, в результате снижается соотношение FEV1/FVC (< 70 %); эти функциональные нарушения являются результатом обструкции мелких дыхательных путей, вызванной прямым иммунным повреждением донорскими Т-клетками (хроническая РТПХ) либо непрямым следствием хронической РТПХ (например, аспирация вследствие эзофагального рефлюкса или нарушения мукоцилиарного клиренса); 2) рестриктивная дыхательная недостаточность, проявляющаяся в снижении FVC (< 80 %) и увеличении соотношения FEV1/FVC > 70 %.

В табл. 2 представлена классификация LONIPC, предложенная В. Anfessa et al. [10], которая включает в себя BOS, BOOP (в настоящее время COP) и IPS.

Для правильного обозначения диагноза используются также критерии консенсуса по хронической РТПХ [15], данные исследовательских центров [16], а также классификация Американского торакального общества [17], обновленная в 2011 г. [12].

Таблица 1. Клинический спектр повреждений легких после ТГСК [12]

Клинический спектр заболеваний в зависимости от локуса первичного тканевого повреждения		
Паренхима легкого	Эндотелий сосудов	Эпителий дыхательных путей
Острый интерстициальный пневмонит* Острый респираторный дистресс-синдром* BCNU (бисхлороэтилнитрозомочевина) – ассоциированный пневмонит Лучевой пневмонит Отсроченный синдром легочной токсичности* Посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром Эозинофильная пневмония Легочный альвеолярный протеиноз	Ассоциированный с приживлением респираторный дистресс-синдром* Некардиогенный синдром повышенной капиллярной проницаемости* Диффузные альвеолярные кровоизлияния* Вено-окклюзивная болезнь легких Трансфузионно-ассоциированное острое повреждение легких Легочный цитолитический тромбоз Легочная артериальная гипертензия Тромбоэмболия легких	Криптогенная организующаяся пневмония (COP)/облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией (BOOP)* Синдром облитерирующего бронхолита (BOS)*

* – состояния, относящиеся к синдрому идиопатической пневмонии (IPS).

Таблица 2. Характеристики LONIPC

LONIPC	Встречаемость, %	Начало, мес	Клиника	Факторы риска	Диагноз	Летальность, %	Терапия
BOS	3–4,5	3–23	Кашель, диспноэ, хрипы	Хроническая РТПХ, МТХ, снижение IgG, эзофагит	Снижение FEV1, на КТ – «ловушки» воздуха, бронхоэктазы	14–100	КС ММФ AZA Ингаляции CsA Трансплантация легких
VOOP	1,4	1–13	Кашель, лихорадка, диспноэ	Хроническая РТПХ	Снижение FVC, на КТ – периферические участки консолидации, зоны «матового стекла», участки затемнений	21	КС
IPS	2–20	0–48	Диспноэ, сухой кашель, гипоксемия	ХТ, ЛТ, ТВІ, хроническая РТПХ, инфекция	Рентгенологически – инфильтраты	74	КС

Примечание. МТХ – метотрексат; КТ – компьютерная томография; КС – кортикостероиды; ММФ – микофенолата мофетил; AZA – азатиоприн; CsA – циклоспорин А; ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ТВІ – тотальное облучение тела.

Патогенез

Механизм неинфекционных поражений легких считается иммунологическим, схожим с патогенезом РТПХ. Если на ранних сроках доминируют острое повреждение, взаимодействие моноцитов реципиента и активных Т-клеток донора, преобладание провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α), стимуляция иммунного ответа липополисахаридами микробиологической флоры пациента, апоптоз эндотелия на фоне оксидативного стресса, недостаток сурфактанта, то в поздний период после ТГСК преобладают клеточно-опосредованные механизмы – вследствие расхождения в минорных Н-антигенах донорские лимфоциты реагируют на антигены реципиента и вызывают выраженное повреждение, в том числе посредством выработки интерферона γ. Большую роль в презентации антигена при этом играют легочные дендритические клетки [12]. Развитие LONIPC, как правило, происходит на фоне выраженных проявлений хронической РТПХ у реципиентов алло-ТГСК [18]. Аномальные результаты исследования ФВД по рестриктивному типу можно выявить через 3–6 мес после ТГСК, особенно при использовании ТВІ в кондиционировании. В ходе длительного (более 10 лет) наблюдения детей после алло-ТГСК, получивших ТВІ, отклонения ФВД отмечали у 74 % пациентов через 3 года от ТГСК [19]. У 37 % детей, имевших незначительные рестриктивные нарушения, показатели ФВД улучшились после медианы наблюдения 4,2 года, у остальных сохранялись непрогрессировавшие нарушения. Обструктивное поражение легких выявляется у 20 % реципиентов ТГСК, часто оно ассоциируется с недостатком IgG и IgA, хронической РТПХ, инфекциями, использованием МТХ или ТВІ.

Факторы риска

К факторам риска развития LONIPC относят предшествующее злокачественное заболевание высокого

риска, применение бусульфана или ТВІ в кондиционировании, острую РТПХ II–IV стадии в анамнезе, хроническую экстенсивную РТПХ [9, 20]. Предшествующее лечение тяжелого заболевания может приводить к повреждению легких химиотерапевтическими агентами, что предрасполагает в последующем к реализации аллоиммунных реакций. Показано также, что при использовании режимов кондиционирования со сниженной токсичностью LONIPC развиваются реже [21, 22]. Однако применение бусульфана даже в режимах со сниженной токсичностью достоверно повышает риск развития LONIPC [23]. Также доказанными факторами риска можно считать наличие хронической РТПХ (у 97 % пациентов с LONIPC), отсутствие анти-тимоцитарного глобулина в кондиционировании, неродственные ТГСК, женский пол донора у реципиента мужского пола [23].

Дополнительными факторами риска развития BOS являются вирусные инфекции на ранних сроках после ТГСК и более старший возраст реципиента [24].

Особенности клинических проявлений и диагностики

Синдром облитерирующего бронхоолита (bronchiolitis obliterans syndrome; BOS) развивается в среднем на сроках 12–24 мес после ТГСК, хотя описаны случаи развития на 90-й день после ТГСК, он может привести к инвалидизации пациента вследствие прогрессии в фиброз легких. Он и должен быть заподозрен до клинических проявлений на основании рутинного исследования ФВД, доступного для способного к кооперации ребенка [25]. Считается, что около 10 % реципиентов алло-ТГСК имеют определенную степень BOS и хроническую обструкцию дыхательных путей [26]. Клинически заболевание проявляется кашлем, свистящими хрипами, одышкой, частыми респираторными инфекциями. Тесты ФВД при этом весьма чувствительны. Критерием развития BOS является снижение FEV1

на 20 % и более, даже если соотношение FEV1/FVC > 0,7 [27]. С помощью рентгенографии и КТ можно обнаружить пятнистые инфильтраты, «ловушки» воздуха, участки дилатации бронхов (картина мозаичной перфузии) (рис. 1), хотя окончательный диагноз целесообразно выставлять на основании данных бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией. Бронхоальвеолярный лаваж также имеет большое значение для исключения инфекций. Тяжелый обструктивный процесс или тромбоцитопения могут, однако, ограничить проведение инвазивных манипуляций. Гистологическая основа BOS – субэпителиальные фибротические изменения с последующим распространением воспалительного процесса в паренхиму легких. В конечном итоге завершением процесса является фиброз с диффузными участками бронхоэктазов (рис. 2).

Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia; BOOP), чаще называемый «криптогенная организующая пневмония» (cryptogenic organizing pneumonia; COP), отличается от BOS как клинически, так гистологически и по ответу на терапию. Гистологически заболевание характеризуется участками консолидации с полипоидными разрастаниями соединительной ткани

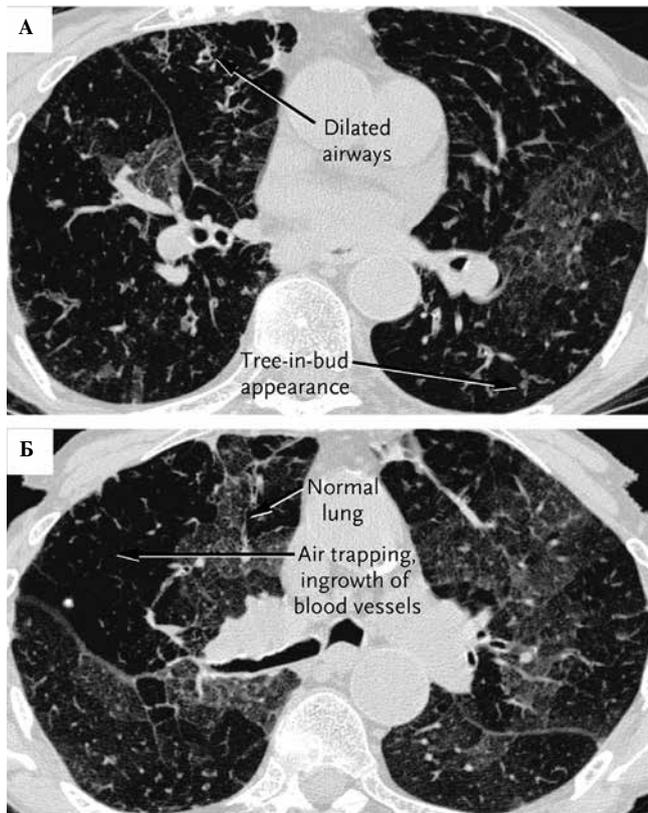


Рис. 1. КТ высокого разрешения легких пациента с РТПХ и прогрессирующим BOS. На фрагменте А картина в момент вдоха отражает расширенные воздушные пути и обструкцию бронхиол в виде «дерева в почках». На фрагменте Б картина в момент выдоха и задержки дыхания обнаруживает участки «матового стекла» между нормальной легочной тканью, что отражает формирование воздушных ловушек и дает мозаичный рисунок. Снимки предоставлены Dr. Srinivas Muttadi [25]

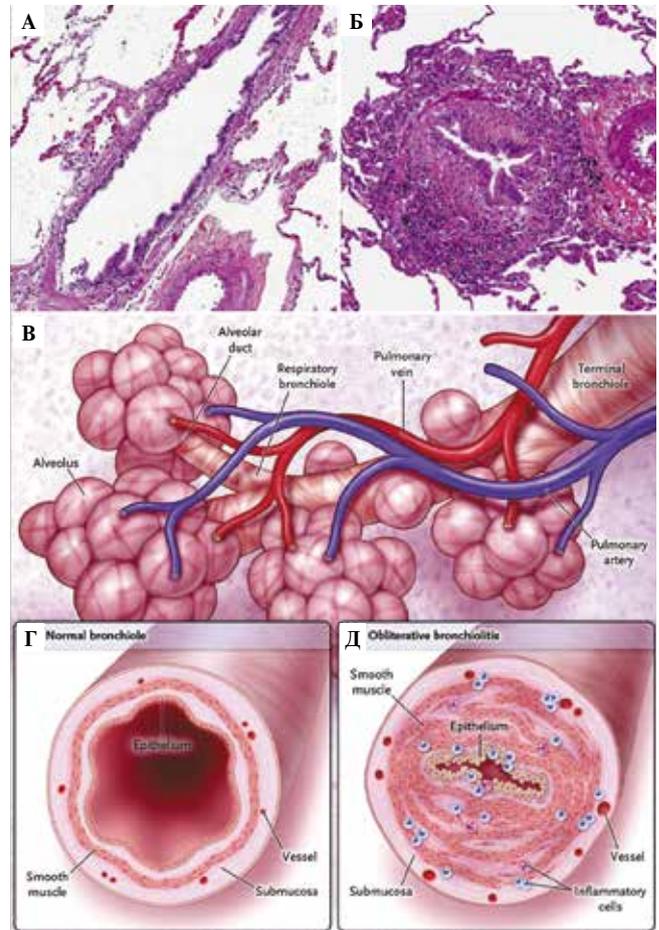


Рис. 2. Гистологическая и схематическая картина нормальной бронхиолы (А) и биоптата легких пациента с BOS после алло-ТГСК (Б). На фрагменте Б стенка бронхиолы утолщена за счет воспаления и фиброза с локализацией между эпителием и гладко-мышечной оболочкой. Воздухоносный просвет сужен. Фрагмент В демонстрирует нормальную бронхиолу, связанную с альвеолой. Фрагмент Г отражает поперечное сечение нормальной бронхиолы, фрагмент Д – поперечное сечение бронхиолы при BOS. Гистологические примеры А и Б предоставлены Dr. Véronique Meignin [25]

в респираторных бронхиолах и альвеолярных протоках. Пролиферирующий бронхиолит приводит к картине очаговых инфильтратов на КТ (участки консолидации ткани в нижних долях, перибронхиальные мелкие инфильтраты, множественные солидные узелковые поражения) и рестриктивным нарушениям дыхания по данным ФВД. Данное осложнение хорошо отвечает на терапию КС.

Интерстициальная пневмония встречается у 20–50 % пациентов после алло-ТГСК и у 10 % после аутологичной ТГСК. Она возникает на сроках в среднем около 4 мес после ТГСК, но может случиться и позже. Представлена рестриктивными нарушениями ФВД и может не проявиться клиническими симптомами на поздних сроках после ТГСК [28]. Картина на КТ представлена билатеральными симметричными периферическими участками по типу «матового стекла».

Лечение и профилактика

Часть LONIPC, например ВООР, отвечает на терапию КС клинически и по данным ФВД [29]. Доказано, что раннее назначение КС (в первые 3 нед от возникновения симптомов) улучшает прогноз [27] за счет предотвращения развития фиброза. Пациенты с BOS и IPS имеют плохой прогноз [30]. В литературе описана эффективность антител к фактору некроза опухоли α в лечении BOS [31]. Ингаляционные стероиды и бронходилататоры могут улучшить клинические симптомы и облегчить состояние пациентов, но не влияют на ФВД [32]. Основой терапии является иммуносупрессия. Помимо КС, в том числе в виде циклично повторяющихся пульс-доз (например, ежемесячно по 3 дня), применяются ингибиторы кальциневрина, AZA, циклофосфан, гидроксихинолоны [33], антипролиферирующая терапия (ММФ, иматиниб). Цитотоксические препараты, такие как циклофосфамид, в низких дозах при длительном применении могут быть эффективны, однако имеют много побочных эффектов. Показана также эффективность азитромицина в улучшении функции легких у пациентов с BOS после алло-ТГСК [34]. Макролиды описаны как эффективный противовоспалительный агент в лечении ВООР [35]. Обнадеживающим методом также является проведение экстракорпорального фотофереза (ЭКФ). Его эффективность доказана на большой когорте пациентов с развитием BOS после трансплантации легких (194 из 1012): ответили на лечение и поддерживали стабильную функцию легких 61 % больных, они же имели более высокие показатели выживаемости [36]. При этом качество ответа зависит от того, насколько своевременно от момента развития осложнения начата его терапия. С. Е. Lucid et al. продемонстрировали, что около двух третей пациентов с тяжелым и предлеженным облитерирующим бронхолитом после алло-ТГСК достигли стабилизации и отсутствия ухудшения легочной функции в среднем через месяц от начала проведения ЭКФ [37].

Предложены следующие критерии оценки ответа на терапию: выполнение минимум 2 из следующих условий на протяжении 2–4 нед от начала терапии КС (ингаляционными или системными) – 1) снижение потребности в оксигенотерапии на 50 % минимум или ослабление параметров искусственной вентиляции легких; 2) улучшение в субъективных респираторных симптомах; 3) улучшение радиологической картины [27].

Важно отметить, что исследования ФВД в качестве скрининга в отношении поражения легких строго рекомендуются международными руководствами EBMT/SIBMTR/ASBMT, их необходимо выполнять детям, способным к кооперации в силу возраста и интеллекта, каждые 3–6 мес первые 2 года после ТГСК, особенно при наличии хронической РТПХ, и далее ежегодно длительно. Может стать полезным телеметрический (дистанционный) мониторинг ФВД, особенно у паци-

ентов с хронической РТПХ, имеющих высокий риск развития BOS и других LONIPC [38]. Пациенты с дефицитом IgG должны регулярно получать заместительную терапию, а больные без клиники поражения легких, но с нарушениями по данным ФВД, должны продолжать строгий мониторинг развития заболевания. В дополнение необходимо исключить табакокурение, носить респираторы для защиты от загрязненной окружающей среды и инфекций, показано проведение вакцинации.

Клинический случай

С 2006 г. под нашим наблюдением находится пациент мужского пола, 1997 г. р. В сентябре 2006 г. ребенку была проведена алло-ТГСК от HLA-совместимой сестры по поводу рецидива лимфобластной лимфомы с поражением костного мозга. ТГСК предшествовала полиХТ, включавшая в себя 14 курсов высокодозной полиХТ, из них 12 – с применением МТХ в дозе 1 г/м². Кондиционирование перед ТГСК состояло из следующих препаратов: бусульфан 16 мг/кг, вепезид 30 мг/кг, циклофосфан 120 мг/кг. Профилактика развития острой РТПХ включала CsA и селлсепт. Приживление трансплантата было зарегистрировано на +15-й день.

В первый год после ТГСК у пациента отмечалась острая РТПХ, кожная и печеночная форма, стадия I–II, с последующим переходом в хроническую РТПХ. Получал трехкомпонентную иммуносупрессию (преднизолон, CsA, селлсепт), которая полностью отменена к сроку 1 год 3 мес после ТГСК.

Через 2 года после ТГСК перенес двустороннюю пневмонию. С этого момента появились постепенно нарастающие жалобы на одышку при физической нагрузке.

Через 2 года 8 мес после ТГСК сохранялись жалобы на выраженную одышку при физической нагрузке, постоянный сухой кашель. Физическая активность была резко снижена. Дыхание в легких проводилось по всем полям, жесткое, хрипы не выслушивались. SaO₂ – 95–97 %. Результаты обследования оказались следующими:

1. Рентгенография грудной клетки в прямой проекции: определяется неравномерная пневматизация обеих легких за счет множественных диффузных участков пневмофиброза, чередующихся с эмфизематозным вздутием в рядом лежащих долях, больше в верхних отделах справа. Легочный рисунок деформирован за счет интерстициального компонента. Корни расширены, рисунок их деформирован.

2. ФВД: вентиляционные нарушения по смешанному типу – резкие рестриктивные нарушения и значительные обструктивные нарушения генерализованного характера. ФЖЕЛ – 24 %.

3. КТ грудной клетки: визуализируется мозаичная пневматизация ткани легких, участки выраженного уплотнения легочной ткани чередуются с участками гипервентиляции и компенсаторной эмфиземы; диффузный эндобронхит; поражение двустороннее, очень распространенное.

4. Для дифференциальной диагностики между развитием легочной РТПХ и медикаментозного пульмонита проведена торакоскопическая биопсия легкого.

Гистологическое заключение: фрагменты ткани легкого с диффузным пневмосклерозом, перестройкой артерий замыкательного типа, сужением их просветов или полной их облитерацией, микросотовой трансформацией альвеол и бронхов, обструкцией и облитерацией просветов терминальных отделов бронхиального дерева. Неравномерная смешанноклеточная воспалительная инфильтрация тканей, реактивная гиперплазия перибронхиальной лимфоидной ткани на периферии биоптатов. Скопления лейкоцитов, слущенных альвеолоцитов, слизи и макрофагов с признаками фагоцитоза в просветах сохранных альвеол. Заключение: с учетом анамнеза, рентгенологической картины, в данном случае можно говорить о крупноочаговом пневмосклерозе с вялотекущим воспалением.

Таким образом, констатирован облитерирующий бронхиолит, вероятнее всего, как следствие применения бусульфана в кондиционировании в сочетании с течением хронической РТПХ. Начата терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг (2 года 9 мес после выполнения ТГСК).

Через месяц после назначения преднизолона субъективное состояние улучшилось: пациент стал более активен, исчезли одышка и кашель, SaO_2 — 99–100 %, ФЖЕЛ возросла до 48 %, однако сохранились выраженные изменения на КТ грудной клетки (рис. 3). Развился выраженный кушингоидный синдром, отсутствовала прибавка в росте.

Через 12 мес терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут (3 года после ТГСК) доза преднизолона снижена до 0,5 мг/кг, затем — до 0,25 мг/кг/сут, проводились ежемесячные введения циклофосфана 400 мг/м², длительный прием гливека в дозе 400 мг в сутки.

Через 4,5 года после ТГСК выраженной положительной динамики по данным КТ и ФВД не отмечено при относительно стабильном соматическом состоянии пациента. Дальнейшая терапия гливеком и циклофосфаном признана нецелесообразной. Продолжена терапия преднизолоном 0,25 мг/кг/сут.

Через 5 лет после ТГСК: сохраняется стабильное состояние, отмечается клиническое улучшение. Решено начать снижение дозы преднизолона, добавить к терапии Д-пеницилламин (купренил).

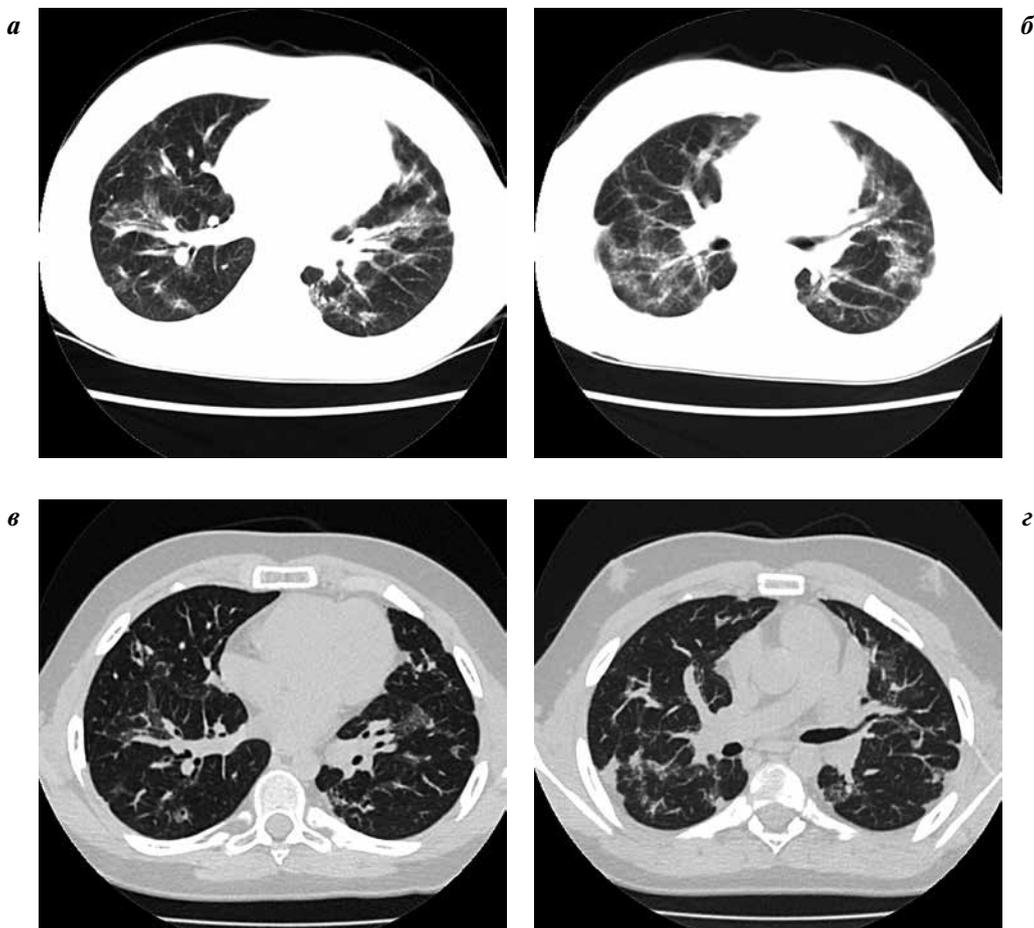


Рис. 3. Компьютерные томограммы (аксиальные срезы): а, б — на сроке 2 года 10 мес после ТГСК (1 мес терапии преднизолоном): в обеих легких визуализируются участки неравномерного умеренного уплотнения легочной ткани, со снижением прозрачности легочного фона и обогащением интерстициального рисунка от прикорневых отделов до периферии сегментов; в, з — 8 лет после ТГСК, 5 лет терапии преднизолоном: формирование участков пневмофиброза с уменьшением общего объема изменений легочной паренхимы

Появилась прибавка в росте, уменьшение выраженности кушингоидного синдрома. Данные исследований: ФВД – ФЖЕЛ 55 %, ОФВ1 – 61 %; КТ средостения и легких – изменения в легких соответствуют картине выраженного интерстициального фиброза с преимущественным поражением аксиального интерстиция. В динамике объем поражения не увеличился, прогрессируют имеющиеся фиброзные изменения.

Терапия была представлена преднизолоном по альтернирующей схеме – 0,25 мг/кг через день, азитромицином, купренилом.

Через 7 лет 3 мес после ТГСК: пациенту 15 лет. Рост 153 см, вес 46 кг. Сообщает о нерегулярном приеме препаратов: не принимает азитромицин и купренил, бывают перерывы в приеме преднизолона. ФЖЕЛ – 63 %, ОФВ1 – 69 %. На КТ легких – отрицательная динамика в виде появления новых очагов фиброза и увеличения плотности предсуществующих.

Доза преднизолона увеличена до 0,5 мг/кг через день.

В настоящий момент срок от ТГСК составляет 8 лет. Пациент получает терапию преднизолоном 0,5 мг/кг через день. Пациенту 17 лет 6 мес. Обучается в школе, инвалид детства. Рост 160 см, вес 58 кг. ФЖЕЛ – 66 %. Толерантность к физическим нагрузкам умеренная. Лекарственная катаракта (на момент осмотра не требует хирургического лечения). Терапия: преднизолон 0,5 мг/кг через день, купренил. КТ-картина представлена на рис. 3.

Данный случай развития облитерирующего бронхолита с исходом в пневмофиброз приводится нами как пример течения неинфекционного поражения легких после ТГСК у пациента с множественными факторами риска: предшествующая ТГСК интенсивная ХТ, донор женского пола у пациента мужского пола, применение бусульфана в кондиционировании, наличие хронической РТПХ. История заболевания отражает различные аспекты ведения таких пациентов: необходимость длительного наблюдения после ТГСК

(начало процесса – почти через 3 года после успешно проведенной трансплантации), трудности подбора терапии, развитие побочных эффектов лечения (задержка роста, кушингоидный синдром, лекарственная катаракта). Хотя заболевание и его терапия не привели к тяжелой инвалидизации пациента, тем не менее качество его жизни существенно нарушено за счет многих факторов: необходимости постоянного приема лекарств и проведения обследований, снижения толерантности к нагрузкам и низкого роста. В связи с этим вполне объясним отказ пациента от терапии в подростковом возрасте. К настоящему моменту длительность приема преднизолона составляет около 5,5 года, его полная отмена в ближайшее время маловероятна.

Заключение

Таким образом, поздние неинфекционные осложнения со стороны легких требуют пристального внимания со стороны клиницистов. Чрезвычайно важно осуществление как можно более ранней диагностики данных осложнений, особенно облитерирующего бронхолита, так как это позволяет начать лечение в период начальных проявлений заболевания и, следовательно, вовремя остановить процесс фибротической трансформации ткани легких. Простым и доступным методом ранней диагностики по-прежнему является проведение функциональных легочных тестов. Надо помнить, что КТ-изменения возникают гораздо позже, когда многие патологические процессы в дыхательной системе становятся необратимыми. Прогрессия иммунных нарушений влечет присоединение бронхолегочных инфекций, каскады изменений приводят к пневмофиброзу, кислородной зависимости и даже к летальному исходу. Несмотря на отсутствие новаторских подходов к терапии LONIPC, своевременно начатое традиционное лечение, в том числе ЭКФ, может предотвратить инвалидизацию и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krowka M.J., Rosenow E.C. 3rd, Hoagland H.C. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. Chest 1985;87(2):237–46.
2. Roca J., Grañeña A., Rodriguez-Roisin R. et al. Fatal airway disease in an adult with chronic graft-versus-host disease. Thorax 1982;37(1):77–8.
3. Chan C.K., Hyland R.H., Hutcheon M.A. et al. Small-airways disease in recipients of allogeneic bone marrow transplants. An analysis of 11 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1987;66(5):327–40.
4. Palmas A., Tefferi A., Myers J.L. et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol 1998;100(4):680–7.
5. Michelson P.H., Goyal R., Kurland G. Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantation in children. Paediatr Respir Rev 2007;8(1):46–61.
6. Duncan C.N., Buonanno M.R., Barry E.V. et al. Bronchiolitis obliterans following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2008;41(11):971–5.
7. Cerveri I., Zoia M.C., Fulgoni P. et al. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. Thorax 1999;54(2):131–5.
8. Uderzo C., Pillon M., Corti P. et al. Impact of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic graft versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. Bone Marrow Transplant 2007;39(11):667–75.
9. Nishio N., Yagasaki H., Takahashi Y. et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. Bone Marrow Transplant 2009;44(5):303–8.

10. Anfessa B., Litzow M.R., Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset-non infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(5):425–34.
11. Patriarca F., Skert C., Bonifazi F. et al. Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91(9):1268–72.
12. Panoskaltis-Mortari A., Griese M., Madtes D.K. et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(9):1262–79.
13. Soubani A.O., Uberti J.P. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2007;29(5):1007–19.
14. Leiper A.D. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *Br J Haematol* 2002;118(1):3–22.
15. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945–56.
16. Yoshihara S., Yanik G., Cooke K.R., Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(7):749–59.
17. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277–304.
18. Sakaida E., Nakaseko C., Harima A. et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2003;102(12):4236–42.
19. Faraci M., Barra S., Cohen A. et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *Int J Radiation Biol Phys* 2005;63(5):1568–75.
20. Patriarca F., Poletti V., Costabel U. et al. Clinical presentation, outcome and risk factors of late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther* 2009;4(2):161–7.
21. Nusair S., Breuer R., Shapira M.Y. et al. Low incidence of pulmonary complications following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2004;23(3):440–5.
22. Yoshihara S., Tateishi U., Ando T. et al. Lower incidence of Bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(12):1195–200.
23. Gazourian L., Rogers A.J., Ibanga R. et al. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2014;89(4):404–9.
24. Dudek A.Z., Mahaseth H., DeFor T.E., Weisdorf D.J. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(10):657–66.
25. Barker A.F., Bergeron A., Rom W.N., Hertz M.I. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med* 2014;370(19):1820–8.
26. Santo Tomas L.H., Loberiza F.R. Jr, Klein J.P. et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Chest* 2005;128(1):153–61.
27. Ueda K., Watadani T., Maeda E. et al. Outcome and treatment of late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(12):1719–27.
28. Marras T.K., Chan C.K., Lipton J.H. et al. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(5):509–17.
29. Freudemberger T.D., Madtes D.K., Curtis J.R. et al. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2003;102(10):3822–8.
30. Fukuda T., Hackman R.C., Guthrie K.A. et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102(8):2777–85.
31. Fullmer J.J., Fan L.L., Dishop M.K. et al. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor-alpha blockade. *Pediatrics* 2005;116(3):767–70.
32. Bergeron A., Belle A., Chevret S. et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(9):547–53.
33. Ratjen F., Rjabko O., Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(2):135–8.
34. Khalid M., Al Saghir A., Saleemi S. et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005;25(3):490–3.
35. Pathak V., Kuhn J.M., Durham C. et al. Macrolide use leads to clinical and radiological improvements in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(1):87–91.
36. Jaksch P., Scheed A., Keplinger M. et al. A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(9):950–7.
37. Lucid C.E., Savani B.N., Engelhardt B.G. et al. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(3):426–9.
38. Guihot A., Becquemin M.H., Couderc L.J. et al. Telemetric monitoring of pulmonary function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2007;83(5):554–60.

Использование клеточного биочипа в диагностике волосатоклеточного лейкоза

А.Н. Хвастунова^{1,2}, Л.С. Аль-Ради³, Н.М. Капранов^{2,3}, О.С. Федянина²,
Л.А. Горгидзе³, С.А. Луговская⁴, Е.В. Наумова⁴, У.Л. Джулакян³,
А.В. Филатов⁵, Ф.И. Атауллаханов¹⁻³, С.А. Кузнецова¹⁻³

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

²Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва;
Россия, 119991, Москва, Ленинский просп., 38А, корп. 1;

³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а;

⁴ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

⁵ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2

Контакты: Алина Николаевна Хвастунова alina_shunina@mail.ru

В работе описано применение клеточного биочипа для параллельного исследования морфологии, активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы и экспрессии различных поверхностных маркеров на лимфоцитах периферической крови 90 пациентов, поступивших для дообследования с подозрением на волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ). Сформулированы критерии, позволяющие достоверно отличить типичный ВКЛ от вариантной формы ВКЛ (ВКЛ-В) и лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗС). Указанные критерии позволили предположить у 55 из обследованных пациентов типичную форму ВКЛ, у 7 больных – ВКЛ-В и ЛКМЗС – у 10 пациентов. Данные диагнозы, поставленные с помощью исследования на биочипе, были подтверждены стандартными методами диагностики во всех случаях. Таким образом, биочип может быть использован в дифференциальной диагностике ВКЛ. Высокая чувствительность метода позволяет обнаружить в крови опухолевые лимфоциты даже при глубокой лейкопении и малой доле ворсинчатых клеток.

Ключевые слова: клеточный биочип, волосатоклеточный лейкоз, вариантная форма волосатоклеточного лейкоза, лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, маркеры CD11c, CD25, CD103, CD123

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-37-45

Cell-binding microarray application in diagnosis of hairy cell leukemia

A.N. Khvastunova^{1,2}, L.S. Al-Radi³, N.M. Kapranov^{2,3}, O.S. Fedyanina², L.A. Gorgidze³, S.A. Lugovskaya⁴,
E.V. Naumova⁴, U.L. Dzhulakyan³, A.V. Filatov⁵, F.I. Ataulakhanov¹⁻³, S.A. Kuznetsova¹⁻³

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

²Theoretical Problems Center of Physical and Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences;
38A, Bldg. 1 Leninskiy Pr., Moscow, 119991, Russia;

³Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4a Novo-Zykovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;
2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

⁵State Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency, Moscow;
24, Bldg. 2 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

We describe an application of a cell-binding microarray – to parallel study of morphology, tartrate-resistant acid phosphatase activity and detection of surface markers on peripheral blood lymphocytes of 90 patients with suspected hairy cell leukemia (HCL). We have formulated the microarray-based diagnostic criteria for hairy cell leukemia, hairy cell leukemia variant (HCLv) and splenic marginal zone lymphoma (SMZL). According to these criteria we have suggested the presence of HCL for 55 patients, HCLv – for 7 patients and SMZL – for 10 patients from the studied cohort. These diagnoses were confirmed by standard diagnostic methods in all cases. These results show that the cell-binding microarray can be used in differential diagnosis of HCL, while the high sensitivity of the microarray permits to detect the leukemic cells in spite of leukopenia and low hairy cell content.

Key words: anti-CD antibody microarray, hairy cell leukemia, hairy cell leukemia variant, splenic marginal zone lymphoma, CD11c, CD25, CD103, CD123

Введение

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – хроническое лимфопролиферативное заболевание, протекающее с вовлечением костного мозга и селезенки. ВКЛ составляет около 2 % всех лейкозов [1]. Характерными клиническими проявлениями ВКЛ являются цитопения, лимфоцитоз и спленомегалия, а наиболее значимым диагностическим признаком – присутствие в крови и костном мозге субстрата опухоли, клональных В-лимфоцитов с характерной морфологией и иммунофенотипом «ворсинчатых клеток» (ВК). Проточная цитометрия определяет ВК как клон В-лимфоцитов с характерным для ВКЛ иммунофенотипом: CD19⁺, CD20⁺, sIgG⁺, CD22⁺, CD11c⁺, CD103⁺, CD25⁺, CD123⁺. Ни один из перечисленных маркеров, однако, не является специфичным для ВКЛ, поскольку часть из них может встречаться на опухолевых клетках и при других хронических В-зрелоклеточных заболеваниях, в том числе вариантной форме ВКЛ (ВКЛ-В) [2], лимфоме из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗС) [3]. В литературе описаны как случаи ВКЛ с CD103⁻ или CD25⁻ опухолевыми клетками [4], так и случаи CD11c⁺ и CD103⁺ других хронических лимфолиферативных заболеваний [5]. Наличие лимфоцитов с выростами цитоплазмы, морфологически схожих с ворсинчатыми лимфоцитами, также свойственно не только ВКЛ, но и ВКЛ-В, и ЛКМЗС. Еще одним методом, используемым при дифференциальной диагностике ВКЛ, является определение активности в опухолевых клетках тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP) цитохимически или с помощью TRAP-специфичных моноклональных антител.

Дифференциальная диагностика типичной формы ВКЛ с ЛКМЗС и ВКЛ-В имеет большое значение, поскольку последние, в отличие от ВКЛ, резистентны к терапии интерфероном и аналогами пуринов (кладрибин и пентостатин). Для подтверждения диагноза «волосатоклеточный лейкоз» оптимально обнаружение в крови или костном мозге пациента всех характеристик ВК (характерной морфологии, активности TRAP и иммунофенотипа) одновременно, поскольку иммунофенотип и морфологические особенности клеток данных опухолей существенно перекрываются. Однако существующие на сегодняшний день диагностические методы не позволяют проводить данные исследования на одних и тех же клетках. Дифференциальный диагноз «волосатоклеточный лейкоз» в случае aberrантного иммунофенотипа или нестандартной морфологии может представлять существенную трудность. Данную проблему позволяет решить использование клеточного биочипа.

Биочип (рис. 1) представляет собой прозрачную пластиковую подложку, на которой иммобилизованы антитела к CD-антигенам лимфоцитов (рис. 1б). Биочип инкубируется с суспензией лимфоцитов. Лимфоциты, несущие определенный поверхностный антиген, связываются с иммобилизованными на биочипе

антителами к нему. После этого к связавшимся с биочипом клеткам применяются стандартные методы морфологической или цитохимической окраски, разработанные для мазков. На клеточном биочипе достигается высокая, по сравнению с мазком, поверхностная концентрация клеток, что дает возможность обнаруживать даже редко встречающиеся ВК (рис. 1ж). Кроме того, биочип позволяет «сортировать» клетки по их поверхностным антигенам, что обеспечивает проведение корреляции морфологии ВК с иммунофенотипом (рис. 1д).

Ранее было показано, что плотность связывания мононуклеаров периферической крови с антителами к антигену CDx, нормированная на плотность связывания клеток на антителах положительного контроля, совпадает с долей клеток, положительных по CDx, в исследуемой клеточной суспензии, а морфология нормальных и патологических лимфоцитов периферической крови на биочипе совпадает с морфологией тех же клеток в стандартных мазках (А. Н. Хвастунова, С. А. Кузнецова, неопубликованные данные).

На основании литературных данных нами были сформулированы диагностические критерии для дифференциальной диагностики ВКЛ с помощью биочипа.

Целью данной работы была валидация критериев дифференциальной диагностики ВКЛ с помощью клеточного биочипа, а также исследование особенностей иммунофенотипа, морфологии и активности TRAP в популяции опухолевых лимфоцитов пациентов с подозрением на ВКЛ.

Пациенты и методы

Изготовление биочипов. На покровные стекла 22 × 22 мм и толщиной 0,2 мм из пластифицированного поливинилхлорида (Fisher Scientific, USA) наносили растворы моноклональных мышинных антител к CD2, CD3, CD5, CD7, CD10, CD16, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD38, CD45, CD56 (ООО «Сорбент», Москва), CD4, CD8, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD25, CD33, CD41a, CD43, CD45ra, CD45ro, CD64, CD85j, CD103, CD123, CD200, CD235a, HLA-DR, IgM, κ и λ легким цепям Ig, а также смесь мышинных IgG (eBioscience, USA) в карбонат/бикарбонатном буфере, pH 9,4–9,6, в концентрации 0,25–0,50 мг/мл по 1 мкл/пятно, помещали во влажную камеру и выдерживали 14 ч при +4 °С, затем высушивали и инкубировали час с 6 % BSA (бычий сывороточный альбумин) в PBS (фосфатный буфер) при комнатной температуре, ополаскивали дистиллированной водой, высушивали и хранили при +4 °С.

Анализ лимфоцитов при помощи клеточного биочипа. Мононуклеары периферической крови получали путем центрифугирования в градиенте плотности Histopaque-1077. Суспензию мононуклеаров (5 × 10⁶ клеток/мл в PBS с 1 % BSA и 20 % эмбриональной телячьей сыворотки) наносили на биочип, инкубировали 30 мин при 4 °С, отмывали от неспецифически связавшихся клеток, высушивали и окрашивали по Паппенгейму.

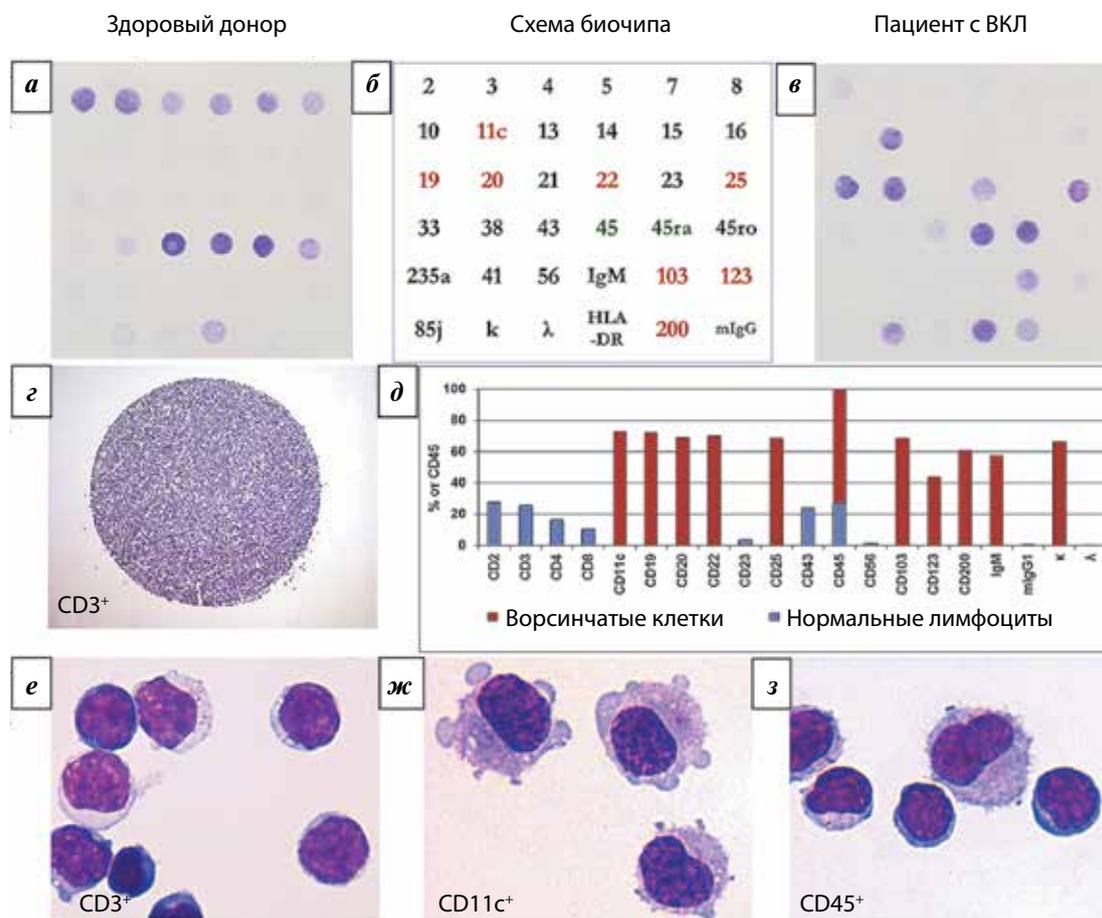


Рис. 1. Принцип работы биочипа: а – биочип со связавшимися мононуклеарами периферической крови здорового донора, окраска по Паппенгейму; б – схема расположения пятен антител на биочипе; в – биочип со связавшимися мононуклеарами периферической крови пациента с ВКЛ, окраска по Паппенгейму; г – фотография клеток, связавшихся с иммобилизованным антителом к CD3, окраска по Паппенгейму, увеличение $\times 40$; д – нормированная плотность связывания лимфоцитов периферической крови пациента с ВКЛ на биочипе, красные прямоугольники – ВК, синие прямоугольники – остальные клетки; е–з – морфологическая картина клеток, связавшихся с антителами к CD3 (е), CD11c (ж), CD45 (з), окраска по Паппенгейму, увеличение $\times 1000$

При определении иммунофенотипа лимфоцитов на биочипе процентное содержание клеток, экспрессирующих антиген CDx, определяли как плотность связывания клеток с анти-CDx на биочипе, нормированную на плотность связывания с анти-CD45. Плотность связывания клеток определялась подсчетом в программах ImageJ и CellProfiler.

Активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы в лимфоцитах на биочипе определялась методом Гольдберга–Барки [6] с добавлением тартрата натрия в концентрации 7,5 мг/мл.

Пациенты и общая клиническая характеристика. В работе исследованы образцы периферической крови 90 пациентов с подозрением на ВКЛ. Основными клиническими признаками заболевания ВКЛ были панцитопения с лимфоцитозом и спленомегалия. Редко наблюдалось увеличение лимфатических узлов, и почти всегда это увеличение касалось не периферических, а внутри- и забрюшинных групп лимфоузлов в воротах печени и селезенки. Медиана возраста больных составила 54 (17–82) года. Среди пациентов 19 (21 %) были молодого возраста – от 17 до 45 лет. Наблюда-

лось преобладание лиц мужского пола с соотношением М:Ж 1,3:1. Лейкопения выявлена в 60 случаях, медиана уровня лейкоцитов составила $3,1 \times 10^9$ кл/л (с разбросом $0,7–115 \times 10^9$ кл/л).

Диагностика. Диагноз «волосатоклеточный лейкоз» устанавливался в соответствии с утвержденным протоколом диагностики [7] на основании морфологического анализа периферической крови и пунктата костного мозга, гистологического исследования трепанобиоптата, определения TRAP в мазках крови или костного мозга цитохимическим методом, выявления мутации гена *BRAF V600E* методом полимеразной цепной реакции и результатов иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови или костного мозга.

Диагностические критерии волосатоклеточного лейкоза на клеточном биочипе. После инкубации мононуклеаров периферической крови каждого из пациентов с биочипом, отмывки и окраски исследовалась морфология клеток, связавшихся с каждым из иммобилизованных антител, и производился подсчет лимфоцитов с ворсинчатым или фестончатым краем цитоплазмы.

Для определения иммунофенотипа клеток с патологической морфологией сначала проводился подсчет данных клеток, связавшихся с анти-CD45 (положительный контроль), для определения размера опухоли. Опухолевые клетки считались положительными по маркеру CDx, если плотность клеток с патологической морфологией, связавшихся с анти-CDx, превышала 75 % от плотности данных клеток на положительном контроле. Клональность определялась по связыванию опухолевых клеток с антителами к kappa и lambda легким цепям иммуноглобулинов.

Диагностические критерии для ВКЛ, ВКЛ-В и ЛКМЗС на основе анализа лимфоцитов на биочипе были сформулированы на основании литературных данных о морфологии, цитохимии и иммунофенотипе лимфоцитов периферической крови при данных заболеваниях [5, 8–11] и были следующими. Диагноз «волосатоклеточный лейкоз» предполагался, если в крови обнаруживали моноклональную популяцию ВК на антителах к CD11c, CD103, CD25, CD123, CD19, CD20, CD22 и реакция на TRAP в ВК была положительной. ВКЛ-В предполагали в случае связывания опухолевых клеток с антителами к CD11c, CD103, CD19, CD20, CD22, отсутствия связывания с антителами к CD25, CD123 и отрицательной реакции на TRAP в опухолевых клетках. В случае, если популяция опухолевых клеток была морфологически разнородна, в части клеток наблюдалась вакуолизация в цитоплазме, отдельные клетки имели короткие цитоплазматические выросты [12] и опухолевые клетки были положительны по пан-В-клеточным маркерам CD19, CD20, CD22 и IgM, но не CD11c, CD103 и CD123, то предполагалось наличие у пациента ЛКМЗС.

Результаты исследования и их обсуждение

В работе были исследованы плотность связывания с биочипом, морфология и активность TRAP лимфоцитов периферической крови 90 пациентов с подозрением на ВКЛ. У 55 (61 %) больных на основании сформулированных выше диагностических критериев было предположено наличие ВКЛ. У 7 (8 %) пациентов опухолевые клетки отличались слабой экспрессией CD25 на опухолевых клетках и отсутствием активности TRAP, что соответствует предложенным критериям для ВКЛ-В. Десяти (11 %) больным был поставлен предварительный диагноз «лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки». У оставшихся 18 пациентов результаты исследования клеток на биочипе не удовлетворяли предложенным нами диагностическим критериям ВКЛ, ВКЛ-В и ЛКМЗС, при этом у 12 (14 %) больных онкогематологических заболеваний выявлено не было.

При сравнении полученных результатов с окончательными диагнозами, поставленными на основании совокупности клинико-лабораторных диагностических методов, оказалось, что для всех 72 пациентов, которым на основании биочипа были поставлены

предварительные диагнозы «волосатоклеточный лейкоз» (55 больных), «вариантная форма волосатоклеточного лейкоза» (7 пациентов) или «лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки» (10 больных), данные диагнозы подтверждены стандартной диагностикой. Для 12 пациентов, у которых при исследовании лимфоцитов периферической крови биочип не выявил отклонений от нормы, изменений при исследовании периферической крови стандартными методами также обнаружено не было. У оставшихся 6 больных были выявлены другие онкогематологические заболевания (хронический лимфолейкоз, острый миелобластный лейкоз, Т-клеточная лимфома). Это свидетельствует о том, что выбранные нами диагностические критерии работают и могут быть использованы при дифференциальной диагностике ВКЛ с помощью клеточного биочипа.

Общий иммунофенотип лимфоцитов. Для всех 90 пациентов, вошедших в исследование, с помощью биочипа определялась нормированная плотность связывания лимфоцитов на всех антителах панели биочипа. Используемая панель антител представлена на рис. 1б и включает как антитела к В- и Т-клеточным маркерам, так и к маркерам, используемым при дифференциальной диагностике ВКЛ: CD11c, CD25, CD103, CD123 [8, 9].

Среди пациентов с типичной формой ВКЛ у 25 больных из 55 вследствие небольшого количества опухолевых клеток (от 1 до 25 % всех лимфоцитов), плотности связывания лимфоцитов с антителами к маркерам Т- и В-лимфоцитов (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD19, CD20, CD22) не отличались от плотностей связывания, полученных для лимфоцитов 55 здоровых доноров (рис. 2а, красные и синие столбики соответственно), а значимые отличия в плотности связывания по сравнению с нормой наблюдались только для антител к CD11c, CD25, CD103, CD123.

На рис. 2б приведены гистограммы иммунофенотипов лимфоцитов 10 пациентов с ЛКМЗС (синие столбики), 7 пациентов с ВКЛ-В (красные столбики) и 30 больных с типичной формой ВКЛ, для которых количество В-лимфоцитов превышало 25 % (зеленые столбики). Для всех 3 групп пациентов характерно значимое увеличение плотности связывания клеток с антителами к В-клеточным маркерам CD19, CD20 и CD22 по сравнению с нормой (рис. 2а, синие столбики). Для типичной и вариантной форм ВКЛ значимые различия по сравнению с нормой наблюдались в плотности связывания лимфоцитов с антителами к CD11c и CD103. Лимфоциты, связавшиеся с антителами к CD25 и CD123, были найдены в количестве, превышающем норму, только у больных с типичной формой ВКЛ.

Морфологические характеристики опухолевых клеток. В периферической крови всех пациентов с типичной формой ВКЛ была обнаружена популяция ВК, составляющая от 1 до 97 % всех лимфоцитов (медиа-

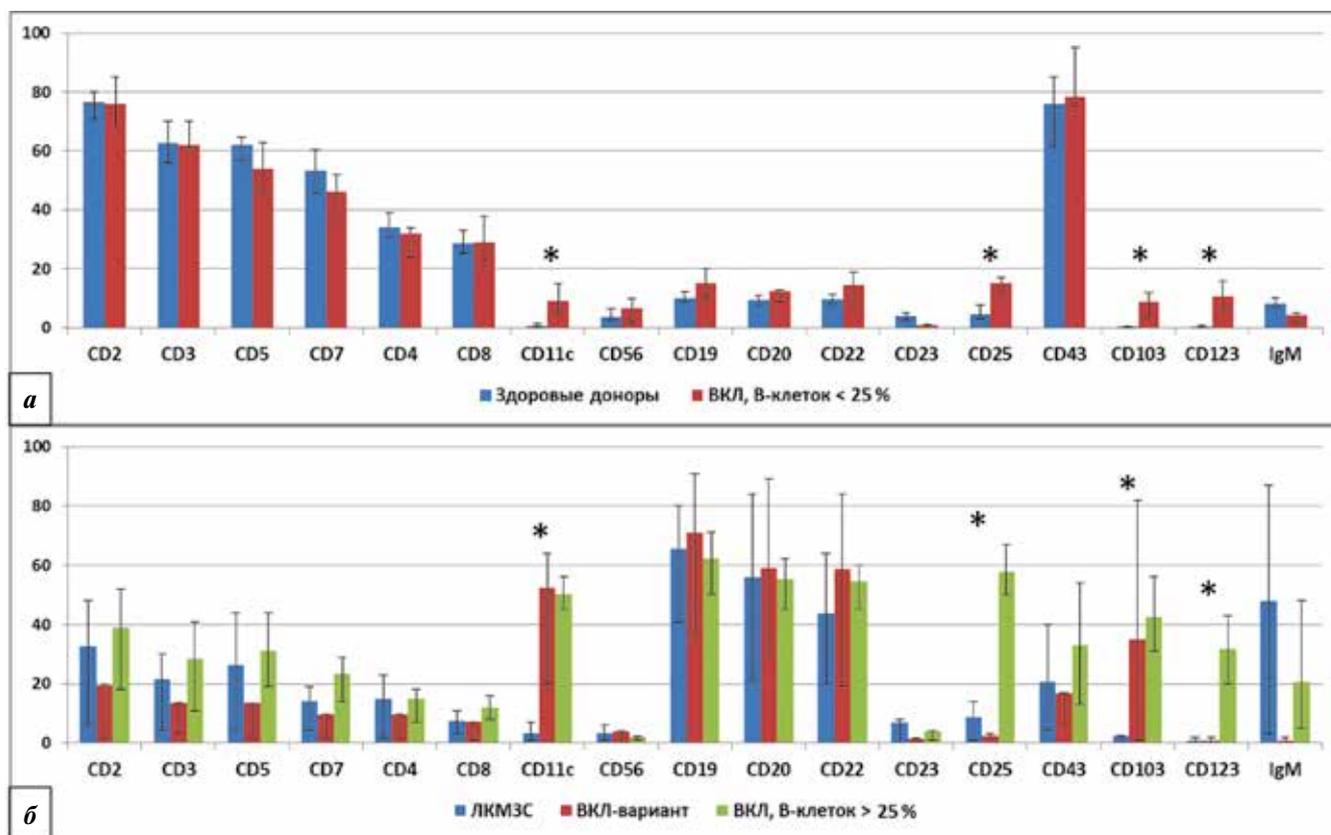


Рис. 2. Медианы относительной плотности связывания лимфоцитов периферической крови с различными антителами на биочипе: а – 55 здоровых доноров (синие столбики) и 25 пациентов с ВКЛ, для которых количество В-лимфоцитов не превышало 25 % (красные столбики); б – 10 пациентов с ЛКМЗС (синие столбики), 7 пациентов с ВКЛ-В (красные столбики) и 30 пациентов с типичным ВКЛ, для которых количество В-лимфоцитов превышало 25 % (зеленые столбики). Столбики обозначают значение медианы, усы – 10–90 % доверительный интервал. Звездочки показывают антигены, на антителах к которым наблюдалось значимое ($p < 0,01$) отличие в плотностях связывания клеток

на – 19 %). ВК представляли собой лимфоциты диаметром от 10 до 16 мкм со средним или большим количеством цитоплазмы бледно-голубого или серо-голубого цвета с неровным, ворсинчатым, изрезанным или фестончатым краем. Ядро клеток круглое, овальное, реже бобовидной или гантелевидной формы, иногда встречались двухядерные ВК; ядерный хроматин разрыхленный, деконденсированный (рис. 3а–в). У 12 из 55 пациентов с типичной формой ВКЛ (22 %) наблюдались крупные ворсинчатые лимфоциты с хроматином в виде толстых нитей и наличием видимых ядрышек (рис. 3г). Данные пациенты были либо на поздней стадии заболевания, либо ранее они получали курс терапии, не характерной для ВКЛ. У 6 больных данной группы ворсинчатые лимфоциты были положительны по CD10.

При ВКЛ-В у всех 7 пациентов опухолевые клетки в ПК были представлены клетками с короткими цитоплазматическими выростами, выпячиваниями цитоплазмы, расположенными неравномерно по контуру клетки (рис. 3д). Цитоплазма некоторых клеток была вакуолизирована. У всех пациентов в среднем в 20 % клеток визуализировалось одно округлое ядрышко. У 2 из 7 больных были обнаружены крупные ВК, как при типичной форме ВКЛ.

При ЛКМЗС опухолевые клетки в ПК были средних размеров с ядрами правильной округлой или овальной формы с рыхлой или глыбчатой структурой хроматина и широкой голубой цитоплазмой, часто с перинуклеарным просветлением, в редких случаях вакуолизированной. В среднем в 10 % клеток визуализировалось одно округлое ядрышко. У 2 из 10 пациентов у части опухолевых клеток цитоплазма образовывала короткие цитоплазматические выросты, локализованные, как правило, на одном из полюсов клетки (рис. 3е).

Цитохимическое определение тартрат-резистентной кислой фосфатазы в лимфоцитах. Для 84 пациентов проводилось цитохимическое определение TRAP в лимфоцитах периферической крови: в мазках у 26 % пациентов и у 74 % больных – с использованием клеточного биочипа. Сильная активность TRAP выявлялась в виде гранул ярко-красного цвета в цитоплазме лимфоцитов, слабая активность – в виде гомогенного розового окрашивания цитоплазмы. Цитохимическая активность TRAP была сильно положительной во всех 49 исследованных случаях типичного ВКЛ, лишь в единичных ВК наблюдалась слабая активность фермента (рис. 4б, в, е, ж). Цитохимическая реакция на биочипе не отличалась от цитохимической реакции в мазке (рис. 4д, е). Во всех 7 случаях ВКЛ-В (рис. 4з, з),

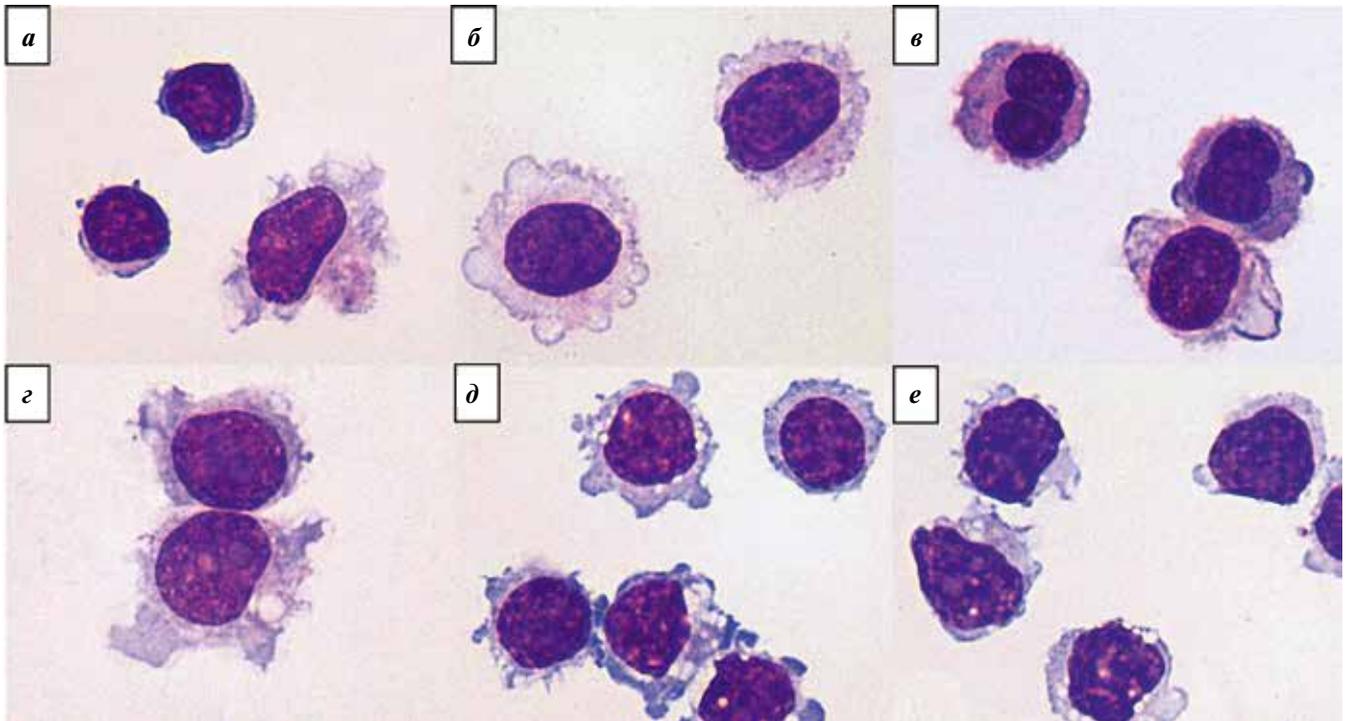


Рис. 3. Морфологическая картина лимфоцитов, связавшихся в пятнах биочипа: а – при типичной форме ВКЛ, связавшихся с антителом к CD45, и б–г – с анти-CD11с. На рисунке а можно видеть 2 нормальных лимфоцита (слева) и 1 ВК (справа); д – при ВКЛ-В, связавшихся с антителом к CD19; е – при ЛКМЗС – в пятне анти-CD19

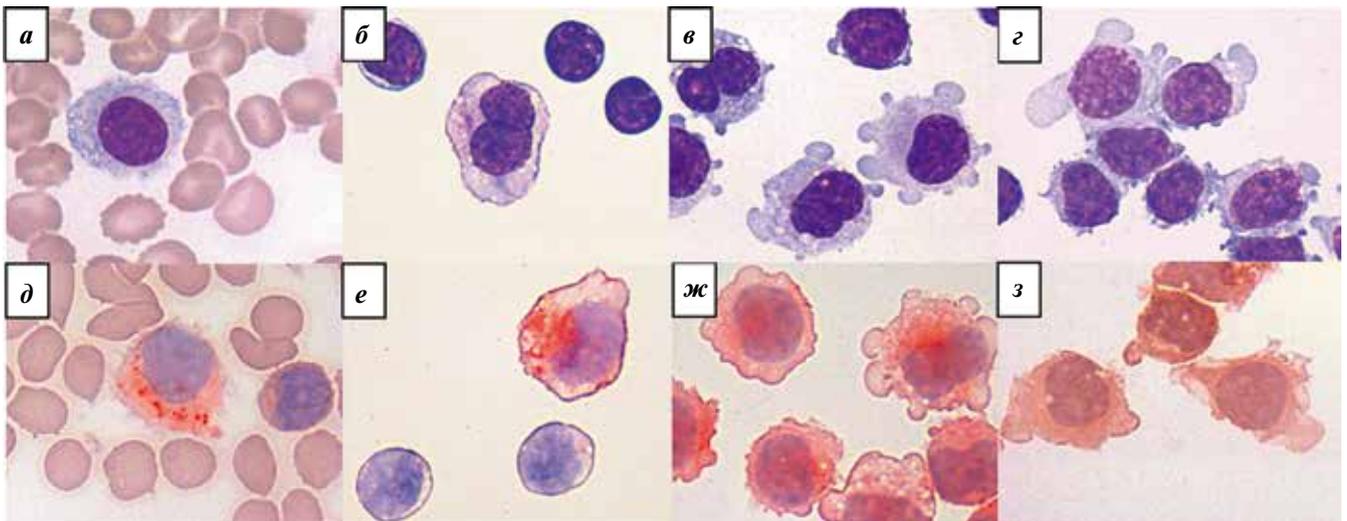


Рис. 4. Морфологическая и цитохимическая (реакция на TRAP) картины ворсинчатых лимфоцитов различных пациентов с ВКЛ: а, д – в мазке крови пациента Б. с типичным ВКЛ; б, е – в пятнах биочипа анти-CD45 пациента Е. с типичным ВКЛ можно видеть 2 нормальных лимфоцита, отрицательных по TRAP (внизу) и 1 положительную по TRAP ВК (вверху); в, ж – в пятнах биочипа анти-CD19 пациента Е. при типичном ВКЛ; г, з – в пятнах биочипа анти-CD19 пациента М. с ВКЛ-В

10 случаях ЛКМЗС и для 18 пациентов без онкогематологических нарушений или с другими диагнозами активности TRAP в опухолевых клетках выявлено не было.

Иммунофенотип опухолевых клеток. Особенности морфологии и иммунофенотипа опухолевых лимфоцитов периферической крови пациентов с ВКЛ, ВКЛ-В и ЛКМЗС представлены в таблице. Для типичной формы ВКЛ характерно связывание ВК с антителами

к В-клеточным антигенам CD19, CD20, CD22 и типичными для ВКЛ антителами к CD11с, CD25, CD103, CD123. В ряде случаев было обнаружено также связывание ВК с антителами к CD2 (10 %), CD5 (4 %), CD10 (24 %), CD23 (13 %), CD38 (4 %) и IgM (22 %), но одновременного связывания ВК с антителами к CD5 и CD23 обнаружено не было.

Опухолевые клетки периферической крови всех 7 пациентов с ВКЛ-В связывались с антителами к CD19,

Сравнение данных медиан количества лейкоцитов, процента опухолевых клеток, морфологического исследования, исследования иммунофенотипов лимфоцитов, частоты выявления мутации гена *BRAF V600E* и результатов реакции на TRAP опухолевых лимфоцитов пациентов с ВКЛ, ВКЛ-В и ЛКМЗС

№	Данные результатов различных исследований	Пациенты		
		типичная форма ВКЛ	ВКЛ-В	ЛКМЗС
1	Медиана количества WBC (диапазон), × 10 ⁹ кл/л	2 (0,7–26)	41 (3,4–115)	6 (2,2–110)
2	Медиана процента опухолевых клеток, % (диапазон)	19 (1–97)	87 (23–96)	70 (25–96)
3	Связывание опухолевых клеток с антителами к:			
	Каппа	45 %	57 %	60 %
	Lambda	55 %	43 %	40 %
	CD19	100 % (55/55)	100 % (7/7)	100 % (10/10)
	CD20	100 % (55/55)	100 % (7/7)	100 % (10/10)
	CD22	100 % (55/55)	100 % (7/7)	100 % (10/10)
	IgM	22 % (12/55)	0 % (0/7)	80 % (8/10)
	CD11c	100 % (55/55)	100 % (7/7)	20 % (2/10)
	CD103	98 % (54/55)	71 % (5/7)	10 % (1/10)
	CD123	96 % (22/23)	0 % (0/3)	0 % (0/10)
	CD2	9 % (5/55)	0 % (0/7)	0 % (0/10)
	CD5	4 % (2/55)	0 % (0/7)	0 % (0/10)
	CD10	24 % (13/55)	29 % (2/7)	0 % (0/10)
	CD23	13 % (7/55)	0 % (0/7)	10 % (1/10)
	CD38	4 % (2/55)	0 % (0/7)	30 % (3/10)
CD25	100 % (55/55)	0 % (0/7)	10 % (1/10)	
4	Положительная реакция на TRAP	100 % (49/49)	0 % (0/7)	0 % (0/10)
5	Мутация гена <i>BRAF V600E</i>	100 % (55/55)	0 % (0/7)	0 % (0/10)
6	Морфология клеток:			
	с ворсинчатым или фестончатым краем цитоплазмы	100 % (55/55)	27 % (2/7)	0 % (0/10)
	с короткими цитоплазматическими выростами, выпячиваниями	18 % (10/55)	100 % (7/7)	20 % (2/10)
	Процент ВК от общего количества клеток, связавшихся с антителом к:			
	CD11c	90 %	< 30 %	0 %
	CD103	90 %	< 30 %	0 %
CD19	80 %	< 30 %	< 10 %	

CD20, CD22 и CD11c. Основным отличием в иммунофенотипе опухолевых клеток при ВКЛ-В от типичной формы ВКЛ являлось отсутствие связывания патологических клеток при ВКЛ-В с анти-CD25 и анти-CD123. У 5 (71 %) пациентов опухолевые клетки были обнаружены на анти-CD103, у 2 (29 %) – на анти-CD10.

Во всех 10 случаях ЛКМЗС опухолевые клетки экспрессировали CD19, CD20, CD22. У части пациентов обнаружено связывание патологических лимфоцитов с антителами с CD11c (20 %), CD103 (10 %), CD25

(10 %), однако одновременного связывания с антителами к любым двум из указанных маркеров не наблюдалось. Иммунофенотипы опухолевых клеток всех пациентов с ВКЛ, ВКЛ-В, ЛКМЗС, полученные при исследовании на клеточном биочипе, включая aberrantную экспрессию CD5, CD10 и CD23, были подтверждены результатами проточной цитометрии. Исключение составлял маркер CD123, наличие которого было исследовано с помощью проточного цитометра лишь для небольшого числа пациентов.

Поскольку в норме CD11c и CD103 присутствуют на очень малых субпопуляциях лимфоцитов периферической крови [13], связывание нормальных лимфоцитов с антителами к данным маркерам практически отсутствует. Поэтому лимфоциты, связывающиеся с анти-CD11c и анти-CD103, представляют собой практически чистую популяцию опухолевых клеток, что упрощает их подсчет и морфологический анализ. Процент связавшихся клеток с антителами к CD11c и CD103 совпадал с долей ВК, обнаруженных при морфологическом исследовании лимфоцитов в пятнах анти-CD45, и с размером опухоли, определенным методом проточной цитометрии. У пациентов с ВКЛ доля ВК среди клеток, связавшихся с анти-CD11c и анти-CD103, составляла 70–100 % (см. таблицу). В то же время, для пациентов с ВКЛ-В доля лимфоцитов с цитоплазматическими выростами составляла менее 30 % общего количества клеток, связавшихся с антителами к данным маркерам, т. е. большинство опухолевых клеток при ВКЛ-В не являются ворсинчатыми. Отметим, что морфологическая разнородность опухолевых клеток при ЛКМЗС хорошо известна [14, 15], но для ВКЛ-В она показана впервые. Неоднородность морфологического состава CD11c⁺- и CD103⁺-лимфоцитов при ВКЛ-В может также быть использована при дифференциальной диагностике с типичной формой ВКЛ.

Маркер CD11c был обнаружен на опухолевых клетках всех пациентов с типичной и вариантной формами ВКЛ и у 20 % пациентов с ЛКМЗС в соответствии с литературными данными [9, 13, 16]. CD103 высокоспецифичный для типичной формы ВКЛ и, в меньшей степени, ВКЛ-В [5, 9, 13, 16] был обнаружен на поверхности опухолевых клеток 54 из 55 исследованных пациентов с ВКЛ и 5 из 7 пациентов с ВКЛ-В. CD25, по нашим данным (см. таблицу), является главным поверхностным маркером, отличающим ВКЛ от ВКЛ-В, что согласуется с данными литературы [9, 16].

CD123 в последнее время активно используется при диагностике лейкозов [17]. Показано, что во всех случаях стандартной формы ВКЛ опухолевые клетки положительны по CD123 с высокой экспрессией данного маркера [9–11], при ВКЛ-В CD123 присутствует на опухолевых клетках лишь в 40 % случаев, при

ЛКМЗС – менее чем в 25 % случаев и всегда с низким уровнем экспрессии [9, 10]. В нашей работе CD123⁺-опухолевые клетки были обнаружены в 96 % случаев типичного ВКЛ и не были обнаружены ни у одного из пациентов с ВКЛ-В или ЛКМЗС.

Для всех обследованных больных определялось также наличие в опухолевых клетках мутации *BRAF V600E*. Многочисленные исследования показывают, что из всех гемобластозов данная мутация характерна только для стандартной формы ВКЛ [18, 19]. В нашем исследовании все 55 пациентов с типичной формой ВКЛ были положительны по *BRAF V600E*, и в соответствии с литературными данными ни у одного из пациентов с ВКЛ-В и ЛКМЗС данная мутация не была обнаружена.

Заключение

Использование клеточного биочипа позволяет одновременно исследовать морфологические особенности опухолевых лимфоцитов, выявить активность TRAP и определить маркеры, присутствующие на поверхности клеток определенной морфологии или содержащие активную TRAP. Такой подход облегчает и ускоряет дифференциальную диагностику ВКЛ, ВКЛ-В и ЛКМЗС, в том числе и на ранних этапах развития заболевания, поскольку все диагностически значимые показатели определяются параллельно, в одном и том же образце, а высокая чувствительность описанного метода позволяет обнаружить опухолевые лимфоциты даже при глубокой лейкопении и малой доле ВК в крови.

Благодарности

Авторы признательны сотрудникам лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Гематологический научный центр» и ее руководителю д.б.н. А. Б. Сударикову за предоставленные данные по наличию мутации *BRAF V600E* в опухолевых клетках исследованных пациентов. Мы также благодарны сотрудникам ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» за предоставленную возможность выполнения данных исследований, финансовую поддержку и проявленный интерес к работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. France: IARC Press, 2008.
2. Robak T. Hairy-cell leukemia variant: recent view on diagnosis, biology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37(1):3–10.
3. Iannitto E., Ambrosetti A., Ammatuna E. et al. Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. Hematologic findings and outcomes in a series of 57 patients. *Cancer* 2004;101(9):2050–7.
4. Chen Y. H., Tallman M. S., Goolsby C. et al. Immunophenotypic variations in hairy cell leukemia. *Am J Clin Pathol* 2006;125(2):251–9.
5. Dong H. Y., Weisberger J., Liu Z. et al. Immunophenotypic analysis of CD103⁺ B-lymphoproliferative disorders: hairy cell leukemia and its mimics. *Am J Clin Pathol* 2009;131(4):586–95.
6. Goldberg A. F., Barka T. Acid phosphatase activity in human blood cells. *Nature* 1962;195:297.
7. Аль-Ради Л. С., Кравченко С. К. Протокол диагностики и лечения волосатоклеточного лейкоза в кн. «Программное лечение заболеваний системы крови» под ред. академика РАМН

- В.Г. Савченко, т. 2. М.: Практика, 2012. С. 497–514. [Al-Radi L.S., Kravchenko S.K. Diagnostic and treatment protocols of hairy cell leukemia. In: Treatment of Hematological Diseases. Ed.: prof. Savchenko V.G., Vol. 2. M.: Practice, 2012. Pp. 497–514. (In Russ.)].
8. Matutes E. Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20(5):1051–63.
9. Shao H., Calvo K.R., Grönborg M. et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: Development and validation of diagnostic criteria. *Leukemia Research* 2013;37(4):401–9.
10. Venkataraman G., Aguhar C., Kreitman R.J. et al. Characteristic CD103 and CD123 expression pattern defines hairy cell leukemia: usefulness of CD123 and CD103 in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2011;136(4):625–30.
11. Del Giudice I., Matutes E., Morilla R. et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica* 2004;89(3):303–8.
12. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. Тверь: Триада, 2011. 368 с. [Lugovskaya S.A., Pochtar M.E. Atlas of Hematology. Tver: Triada, 2011. 368 pp. (In Russ.)].
13. Ortolani C. Flow cytometry of hematological malignancies. John Wiley & Sons, 2011.
14. Thieblemont C., Felman P., Callet-Bauchu E. et al. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *Lancet Oncol* 2003;4(2):95–103.
15. Oscier D., Owen R., Johnson S. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood Rev* 2005;19(1):39–51.
16. Bain B.J. Leukemia Diagnosis, 4th edition. Wiley-Blackwell, 2010. 402 p.
17. Liu K., Zhu M., Huang Y. et al. CD123 and its potential clinical application in leukemias. *Life Sci* 2015; 122C:59–64.
18. Blombery P.A., Wong S.Q., Hewitt C.A. et al. Detection of BRAF mutations in patients with hairy cell leukemia and related lymphoproliferative disorders. *Haematologica* 2012;97(5):780–3.
19. Wang X.J., Kim A., Li S. Immunohistochemical analysis using a *BRAF V600E* mutation specific antibody is highly sensitive and specific for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(7):4323–8.

Нейтропения в практике детского гематолога/онколога

Е.А. Деордиева, А.Ю. Щербина

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

Контакты: Екатерина Анатольевна Деордиева deor2005@yandex.ru

Приобретенная нейтропения — одно из самых частых состояний в практике детского гематолога. Эти состояния, как правило, протекают благоприятно. В отличие от них врожденные нейтропении — состояния достаточно редкие, но в отсутствие патогенетической терапии чреватые смертельными осложнениями. Подходы к дифференциальной диагностике этих состояний, ведению таких больных обсуждаются в данном обзоре.

Ключевые слова: нейтропения приобретенная, нейтропения врожденная, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, вакцинация

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-46-52

Neutropenia in pediatric hematology/oncology practice

E.A. Deordieva, A.Yu. Shcherbina

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

Acquired neutropenia is one of the most common conditions in pediatric hematology practice. These conditions usually are benign. In contrast, congenital neutropenia are rare conditions, but in the absence of pathogenic therapy can cause fatal complications. Approach to the differential diagnosis and management of these patients are discussed in this review.

Key words: acquired neutropenia, congenital neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, immunization

Нейтропения часто встречается в практике гематолога/онколога и определяется как снижение абсолютного количества нейтрофилов (АКН) в периферической крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей до года и менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у более старших пациентов [1].

Выделяют врожденные (генетически обусловленные) и приобретенные нейтропении [2]. Безусловно, приобретенные нейтропении составляют большинство и требуют дифференциального диагностического и терапевтического подхода.

Все гематологи/онкологи хорошо знакомы с индуцированной аплазией кроветворения. Однако обсуждение подходов к нейтропении вследствие аплазии кроветворения на фоне химиотерапии, после трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК) и при врожденных и приобретенных апластических состояниях выходит за рамки данной публикации.

Наиболее частая причина возникновения нейтропений в детском возрасте — это острые инфекции. Практически любая вирусная и некоторые виды бактериальных инфекций могут сопровождаться транзиторным снижением количества нейтрофилов в периферической крови. Нейтропения в таких случаях купируется самостоятельно по мере выздоровления от этих заболеваний и практически никогда не сопровождается осложнениями.

Реже встречаются лекарственно-индуцированные нейтропении (табл. 1). Многие лекарственные препара-

ты, выступая в роли гаптенов, опосредуют разрушение нейтрофилов или их предшественников иммунной системой. В этом случае нейтропения развивается в среднем на 15-е сутки после начала приема препарата [3].

Значительную долю приобретенных нейтропений составляют иммунные нейтропении (ИН). Возникают они в результате повышенной деструкции нейтрофилов под воздействием ауто- или аллоантигранулоцитарных антител. Антигранулоцитарные антитела обычно являются IgG-антителами и направлены против специфических нейтрофильных антигенов HNA1a и HNA2b [4]. Диагноз базируется на выявлении антинейтрофильных антител.

В этой группе выделяют неонатальную аллоиммунную нейтропению. Патофизиология ее схожа с развитием Rh-конфликта. Состояние возникает в результате выработки матерью антител против нейтрофильных антигенов плода. Аллоиммунная нейтропения обычно не требует терапии и проходит спонтанно по мере естественного катаболизма материнских антинейтрофильных антител в периферической крови [5].

Аутоиммунная (часто называемая просто ИН) нейтропения характеризуется выработкой аутоантител к поверхностным антигенам нейтрофилов. Она, в свою очередь, подразделяется на первичную и вторичную. Вторичная ИН развивается на фоне какого-либо аутоиммунного заболевания, как правило, сис-

Таблица 1. Лекарственные препараты, способные вызвать нейтропению

Антибиотики, сульфаниламиды, противотуберкулезные, антигельминтные, противовирусные препараты	Пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, хлорамфеникол, гентамицин, клиндамицин, доксицилин, гризеофульвин, линкомицин, нитрофураны, изониазид, ПАСК, рифампицин, стрептомицин, сульфаниламиды, этамбутол, мебендазол, левамизол, ципрофлоксацин, триметоприм, зидовудин, ацикловир
Анальгетики	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, амидопирин, фенилбутазон, сулиндак
Антипсихотические препараты и антидепрессанты	Галоперидол, клозапин
Противосудорожные средства	Карбамазепин, диазепам, фенитоин, вальпроат натрия
Антитиреоидные препараты	Тиамазол
Сердечно-сосудистые препараты	Прокаинамид, каптоприл, пропранолол, гидралазин, метилдопа, нифедипин, пропанорм
Антигистаминные препараты	Пипольфен, ранитидин
Другие лекарственные препараты	Аллопуринол, колхицин, аминоглутетимид, фамотидин, безафибрат, флутамид, тамоксифен, пеницилламин, фениндион, дихлордифенилтрихлорэтан, этанол, спиронолактон, леводопа

темного характера – системной красной волчанки, ревматоидного артрита, гранулематоза Вегенера и др. Терапия вторичной нейтропении проводится в составе комплексного лечения основного заболевания.

Первичная ИН, как правило, дебютирует в первые 3 года жизни, имеет доброкачественный характер и в 90 % случаев разрешается самостоятельно в течение нескольких лет. У больных ИН определяются аутоантитела к различным поверхностным антигенам нейтрофилов: FcγRIIIb (CD11b), ICAMb (CD11b/CD18), C3b комплементарному рецептору (CD35), FcγRII (CD32) [4]. Механизмы возникновения ИН до конца не известны. В качестве патогенетических факторов рассматривались наследственная предрасположенность, ассоциации с определенным HLA-фенотипом, инфекция парвовирусом В₁₉, однако четких закономерностей выявлено не было [6].

Диагноз основан на выявлении антигранулоцитарных антител, однако было показано, что даже при комбинации различных тестов (например, иммунофлуоресцентного и аглютининового) имеется некоторая доля больных, имеющих типичную клиническую картину, однако отрицательные тесты на аутоантитела [6]. Нейтропения у таких больных классифицируется как «идиопатическая», однако в большинстве случаев подразумевается ее иммунный механизм.

В костном мозге больных ИН гранулоцитарный росток, как правило, не изменен. В некоторых случаях отмечается так называемый «обрыв созревания», однако это всегда достаточно поздний обрыв, на стадии зрелых форм. В некоторых случаях можно выявить макрофаги, фагоцитирующие сенсibilизированные антителами гранулоциты (табл. 2).

ИН крайне редко сопровождается значимыми инфекционными осложнениями и требует специфической терапии только в редких случаях.

Диагноз «идиопатическая нейтропения» устанавливается при исключении (или недостаточных данных для постановки) всех других вышеперечисленных при-

чин нейтропенических состояний. К этой же группе относят выделяемую многими авторами в отдельную категорию «доброкачественную нейтропению детского возраста». Это часто встречающееся состояние, как правило, выявляемое на первом-втором году жизни случайно, при плановом проведении общего анализа крови. Даже при АКН менее 500 в мкл у детей не отмечается значимых инфекционных эпизодов, более того, течение интеркуррентных заболеваний, как правило, сопровождается быстрым повышением числа гранулоцитов до нормальных значений. Одно из предлагаемых объяснений этого феномена – маргинация нейтрофилов, что приводит к артефактной нейтропении при заборе крови, что по сути не сопровождается снижением выработки или разрушением нейтрофилов [7]. Такие дети не требуют дополнительных диагностических и тем более терапевтических мероприятий.

Наиболее тяжелыми, хотя и крайне редкими состояниями являются врожденные нейтропении. Известно много врожденных синдромальных состояний, важным симптомом которых является нейтропения

Таблица 2. Состав гранулоцитарного ростка костного мозга больного ИН

Клеточные элементы	Норма, %	Точка 1, %	Точка 2, %
Недифференцированные бластные клетки	1,3–2,7	1,6	2,0
Миелобласты	0,8–3,3	–	–
Промиелоциты	2,8–5,8	1,2	3,2
Миелоциты	8,5–11,9	9,6	10,8
Метамиелоциты	7,1–9	6,0	7,2
Палочкоядерные нейтрофилы	14–25,4	13,4	15,2
Сегментоядерные нейтрофилы	13,3–22,5	9,2	10,4
Сумма нейтрофилов	45,7–74	39,4	46,8

(синдром Швахмана–Даймонда, синдром Барт, гликогенозы, врожденный дискератоз и др.) [2] (табл. 3).

Таблица 3. Нейтропения в составе синдромальной патологии

Ген	Заболевание
Регулирующие метаболизм глюкозы (<i>SLC34A4, G6PC3</i>)	Гликогеноз Ib, ацидемии
Регулирующие лизосомальные функции (<i>LYST, RAB27A, ROBLD3/p14, AP3, VPS13B</i>)	Синдром Чедиак–Хигаши, синдром Грисцелли, синдром Германски–Пудлак и др.
Кодирующие рибосомальные белки (<i>SBDS, RMRP</i>)	Синдром Швахмана–Даймонда, синдром Мак–Кьюсика
Кодирующие митохондриальные белки (<i>AK2, TAZ</i>)	Ретикулярная дисгенезия, синдром Барта
<i>CXCR4</i>	Синдром WHIM (бородавки, иммунодефицит, миелокатексис)

Однако под термином «тяжелая врожденная нейтропения» (ТВН) подразумевается изолированная, несиндромальная форма нейтропении. К основным генам, поврежденным при ТВН, относятся *ELANE* (аутосомно-доминантный тип наследования), *HAX* (аутосомно-рецессивный тип наследования), *WASP* (X-сцепленный тип наследования) и некоторые другие [8] (табл. 4). Кроме того, при всех типах наследования существуют больные с неизвестными на настоящий момент генетическими дефектами.

Таблица 4. Генетические основы ТВН

Ген	Заболевание	Тип наследования
<i>ELANE</i>	ТВН, циклическая нейтропения (ЦН)	Аутосомно-доминантный
<i>HAX1</i>	ТВН	Аутосомно-рецессивный
<i>GFI1</i>	ТВН	Аутосомно-рецессивный
<i>WASP</i>	X-сцепленная нейтропения	X-сцепленный
<i>TCIRG1</i>	ТВН	Аутосомно-доминантный

Обращаясь к истории изучения ТВН, следует упомянуть, что в 1956 г. шведский педиатр и военный врач R. Kostmann (1909–1982) впервые описал наследуемое по аутосомно-рецессивному типу тяжелое заболевание у 6 детей от близкородственного брака, назвав его «инфантильный наследственный агранулоцитоз» [9], позже названное синдромом Костмана. Впоследствии в этой семье была выявлена мутация гена *HAX* [10].

Встречаемость ТВН составляет приблизительно 1 случай на 200 тыс. населения. Редкость заболевания затрудняет проведение масштабных исследований по изучению данной нозологии. Поэтому в 1994 г. был создан Международный регистр тяжелой хронической нейтропении (Severe Chronic Neutropenia International Registry, SCNIR) с целью изучения клинического те-

чения, способов терапии и риска злокачественной эволюции у пациентов как с ТВН и ЦН, так и с другими тяжелыми хроническими нейтропеническими состояниями [11]. По данным регистра, а также по нашим собственным данным [12], у ~ 60 % больных ТВН выявляются мутации гена *ELANE*. Мутации этого гена также приводят к разновидности ТВН – ЦН [13, 14].

ТВН – заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного блока дифференцировки нейтрофилов в костном мозге на уровне промиелоцитов/миелоцитов (табл. 5), что ведет к постоянному снижению АКН в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, и клинически проявляется развитием с раннего возраста рецидивирующих, тяжелых, нередко летальных, бактериальных инфекций [15]. ЦН отличается периодичностью снижения нейтрофилов: во время 3–5-дневной нейтропенической фазы АКН снижается до уровня $0–0,2 \times 10^9/\text{л}$, а в оставшееся время восстанавливается до нормы. Клинически ЦН протекает более благоприятно, инфекции возникают, как правило, только во время нейтропенической фазы [16], тем не менее смертность от инфекций при ЦН доходит до 12 %.

Таблица 5. Состав гранулоцитарного ростка костного мозга больного ТВН

Клеточные элементы	Норма, %	Точка 1, %	Точка 2, %
Недифференцированные бластные клетки	1,3–2,7	1,6	0,4
Миелобласты	0,8–3,3	1,0	0,8
Промиелоциты	2,8–5,8	0,4	0,5
Миелоциты	8,5–11,9	0,8	0,8
Метамиелоциты	7,1–9	1,6	1,6
Палочкоядерные нейтрофилы	14–25,4	2,4	2,6
Сегментоядерные нейтрофилы	13,3–22,5	–	0,8
Сумма нейтрофилов	45,7–74	7,8	7,5

Хотя у всех больных ТВН с раннего возраста наблюдается агранулоцитоз (без терапии), по нашим наблюдениям, у многих детей с ТВН в неонатальном периоде отмечалось нормальное число гранулоцитов. Так, у 10 наших пациентов с ТВН, у которых были доступны результаты анализов крови, выполненных в первый месяц жизни, среднее АКН составило 1841 кл/мкл и варьировало от 50 до 4100 кл/мкл. Таким образом, наличие нормального анализа крови в первый месяц жизни не противоречит диагнозу «тяжелая врожденная нейтропения».

Инфекционные проявления при ТВН практически не зависят от генетических основ заболевания и характеризуются слабым местным воспалительным ответом, небольшим числом локализаций (пневмо-

ния, сепсис, инфекции подкожно-жировой клетчатки, лимфаденит) (рис. 1), склонностью к фульминантно-му течению. Наиболее распространенным проявлением тяжелой нейтропении (ТН) является лихорадка неясного генеза.

Даже в отсутствие жизнеугрожающих проявлений ТН сопровождается выраженным поражением слизистых (гингивит, стоматит, периодонтит), что значительно ухудшает качество жизни больных и приводит к ранней потере зубов (рис. 2).

В связи с этим все больные ТВН, а также пациенты с приобретенной нейтропенией, сопровождающейся значимыми инфекционными эпизодами, во избежание жизнеугрожающих осложнений и инвалидизации должны получать патогенетическую терапию.

Терапевтическое использование препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), после их открытия в 1987 г, остается «золотым стандартом» лечения пациентов с ТН [17, 18]. Терапия Г-КСФ направлена на поддержание концентрации нейтрофилов более 1000 в 1 мкл. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально. Обычно препарат

вводится в начальной дозе 5 мкг на кг массы тела 1 раз в день ежедневно. При ИН ответ ожидается на 2–3-е сутки, однако при ТВН ответ на стимуляцию наступает не ранее 7–10-го дня, так как среднее время созревания гранулоцитов в костном мозге составляет 11 дней [1]. При отсутствии ответа в ожидаемые сроки примерно каждые 3 дня ежедневная доза увеличивается на 5–10 мкг/кг/сут до того времени, когда количество нейтрофилов в периферической крови достигнет $1,0–1,5 \times 10^9/л$. Максимальная доза, прописанная в протоколе SCNIR, составляет 100 мкг/кг/сут. Однако на практике дозы выше 60 мкг/кг не дают существенного преимущества, а также болезненны в применении у детей в связи с большим объемом вводимого препарата.

При подборе дозы, стойко поддерживающей нормальное число гранулоцитов, возможно изменение режима введения с ежедневного на 1 раз в 2–4 дня, при условии сохранения числа нейтрофилов перед следующим введением не ниже 800–1000 кл/мкл. Подобранная доза и режим используются длительно (при ТВН – пожизненно), однако требуют периодического контроля АКН (не реже 1–2 раз в месяц), так как ответ на препарат

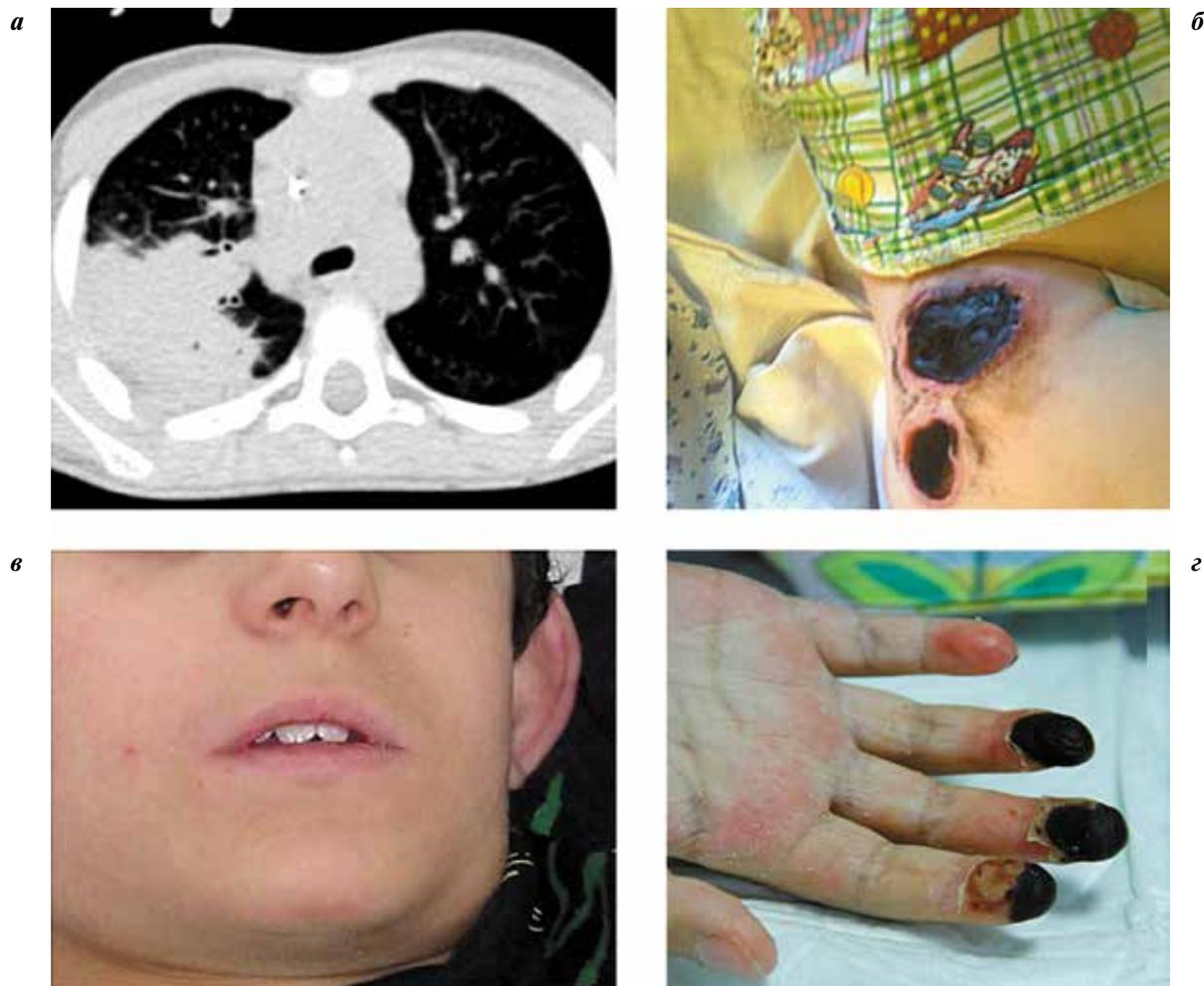


Рис. 1. Тяжелые инфекционные проявления ТН: а – полисегментарная пневмония; б – флегмона; в – лимфаденит; г – септическая эмболия и гангрена



Рис. 2. Поражение слизистых рта у больных ТН: а – афтозный стоматит; б – гингивит и потеря зубов

может меняться со временем. При ЦН доза препарата Г-КСФ обычно меньше (3–5 мкг/кг/сут) и может вводиться через день, 2 раза в неделю или еженедельно, в зависимости от выбранного контроля за заболеванием.

К побочным реакциям препаратов Г-КСФ относятся гиперемия и болезненность в месте инъекции, повышение температуры, боль в костях и мышцах, боль в животе. Все эти реакции встречаются нечасто, не требуют отмены препарата, однако нередко замена одной формы Г-КСФ на другую приводит к уменьшению побочных эффектов.

При наличии жизнеугрожающей инфекции на фоне ТН возможно применение инфузии донорских гранулоцитов. Гранулоциты изолируются из АВ0-совместимой крови здоровых доноров. Для мобилизации гранулоцитов, как правило, используется Г-КСФ в дозе 4–8 мкг/кг, иногда в сочетании с дексаметазоном 8 мг однократно. Гранулоциты выделяются с помощью афереза через 15–18 ч после этого. Гранулоциты облучаются и вводятся больному в дозе не менее 10 000. Терапия, как правило, проводится ежедневно или через день до разрешения жизнеугрожающей инфекции [19].

При отсутствии ответа на Г-КСФ в дозе 100 мкг/кг/сут единственным методом лечения пациентов с ТВН является ТГСК [20]. После успешной трансплантации у пациентов восстанавливается нормальное количество нейтрофилов в периферической крови, и они больше не нуждаются в применении препаратов Г-КСФ.

ТВН является состоянием с повышенным риском развития миелодиспластического синдрома и/или миелолейкоза [21–23]. Так, по данным М.Н. Freedman [22], у 23 из 249 пациентов с ТВН развился миелодиспластический синдром или острый миелобластный лейкоз (риск злокачественной трансформации составил 9 %) за 4,5 года наблюдения в SCNIR.

Большинство авторов склоняются к тому, что этот риск увеличивается в зависимости от дозы Г-КСФ [23]. Однако при анализе мутаций гена *ELANE* выявлены несколько дефектов, предрасполагающих к тяжелому течению заболевания: плохому ответу на низкие и средние дозы Г-КСФ и развитию лейкоза. Например, к таким дефектам относятся *G214R* и *C151Y ELANE* [24]. Таким образом, можно думать о более сложной ассоциации, в основе которой лежат генетические факторы риска.

Всем пациентам с ТВН рекомендуется ежегодное морфологическое и цитогенетическое исследование костного мозга с целью раннего выявления приобретенных цитогенетических аномалий (моносомия 7, трисомия 21 и др.) и/или морфологических признаков лейкоза. Развитие миелодиспластического синдрома и миелолейкоза также является показанием для проведения ТГСК.

Пациенты с врожденной и приобретенной нейтропенией имеют интактные компоненты специфического иммунитета, что позволяет им вырабатывать нормальный уровень поствакцинальных антител. По данным SCNIR, вакцинация инактивированными вакцинами проводится в соответствии с национальным календарем прививок [25–29]. Вакцинация живыми вакцинами возможна и совершенно безопасна при уровне гранулоцитов выше 500 кл/мкл, по возможности рекомендована замена на инактивированные вакцины (например, при вакцинации против полиомиелита).

Нами был проведен анализ безопасности вакцинации у пациентов с ТН и нормальным уровнем гранулоцитов на фоне терапии Г-КСФ, а также у пациентов с приобретенной нейтропенией, не получавших терапии в связи с отсутствием инфекционных осложнений. Десяти пациентам с ТН, получающим терапию Г-КСФ, было суммарно проведено 30 эпизодов вакцинации инактивированными и живыми вакцинами.

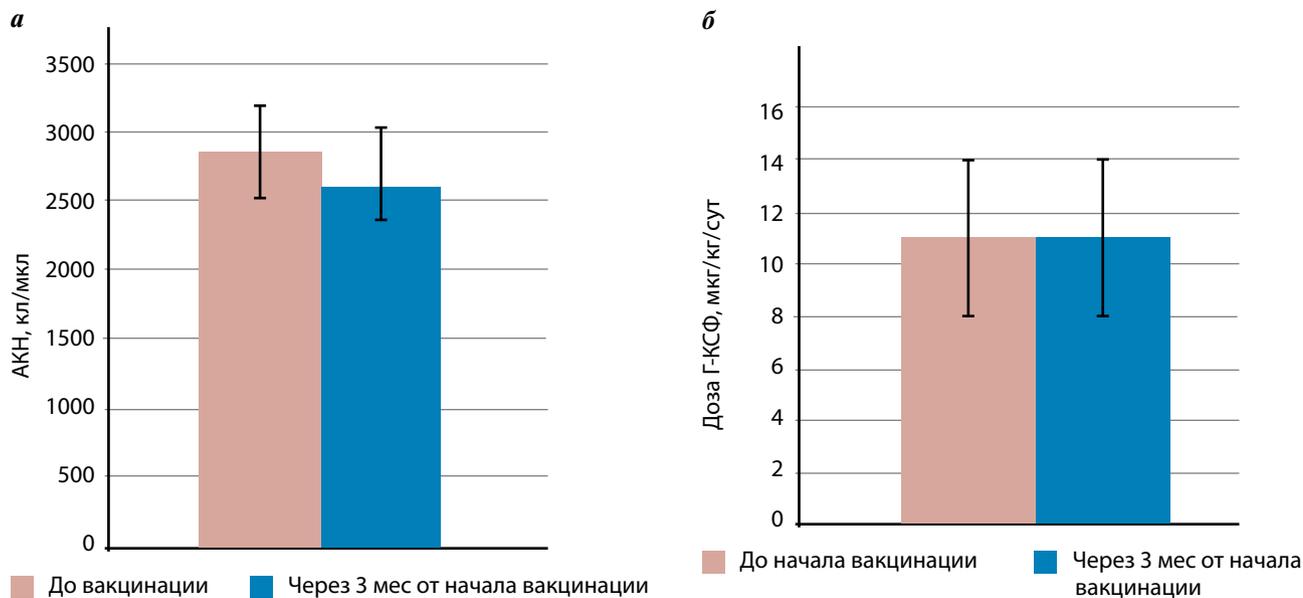


Рис. 3. Эффект вакцинации у пациентов с ТВН и приобретенной нейтропенией, получавших регулярную терапию Г-КСФ: а – среднее АКН до и после вакцинации; б – среднесуточная доза Г-КСФ, необходимая для поддержания стабильного клинко-лабораторного состояния

После вакцинации не отмечалось падения уровня нейтрофилов, больные не требовали изменения дозы препарата (рис. 3) и у них не отмечалось никаких инфекционных осложнений. При вакцинации 20 пациентов с приобретенной нейтропенией, не получающих терапии Г-КСФ, также не было выявлено отклонений в уровне АКН (рис. 4) и не отмечалось инфекционных осложнений.

В заключение хочется отметить, что несмотря на то что нейтропенические состояния являются наиболее частой гематологической патологией у детей, многое в патогенезе приобретенных и врожденных нейтропений еще предстоит изучить. Выявление молекулярно-генетических механизмов врожденных нейтропений позволяет расширить наше понимание механизмов гранулопоэза в норме и патологии, найти новые пути коррекции подобных дефектов.

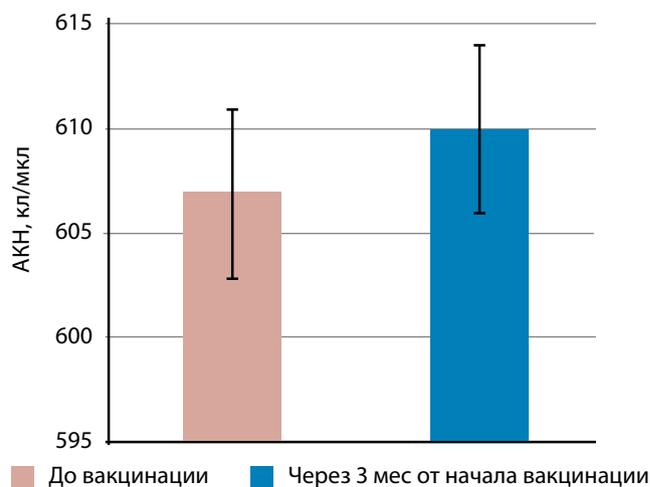


Рис. 4. Эффект вакцинации у пациентов с приобретенной нейтропенией, не получавших терапию Г-КСФ: среднее АКН до и после вакцинации

ЛИТЕРАТУРА

1. Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой. М.: Медпрактика-М, 2004. [Pediatric hematology/oncology. Ed.: Rumyantsev A.G., Samochatova E.V. M.: Medpraktika-M, 2004. (In Russ.)].
2. Bohn G., Welte K., Klein C. Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(6):644–50.
3. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146(9):657–65.
4. Bux J., Behrens G., Jaeger G., Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91(1):181–6.
5. Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Диагностика и лечение нейтропении у новорожденных. *Вопросы практической педиатрии* 2012;7(1):33–9. [Volodin N.N., Rumyantsev A.G., Shcherbina A.Yu. Diagnosis and treatment of neutropenia in newborns. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Issues of Practical Pediatrics* 2012;7(1):33–9. (In Russ.)].
6. Autrel-Moignet A., Lamy T. Autoimmune neutropenia. *Presse Med* 2014; 43(4 Pt 2):105–18.
7. Walkovich K., Boxer L.A. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev* 2013;34(4):173–84.
8. Boztug K., Klein C. Genetic etiologies of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(1):21–6.
9. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis

hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* 1956;45(Suppl 105):1–78.

10. Klein C., Grudzien M., Appaswamy G. et al. *HAX1* deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007;39(1):86–92.

11. Европейский регистр тяжелой хронической нейтропении. Электронный ресурс. Доступ: http://www.severe-chronic-neutropenia.org/forms/Europ_Prot.pdf. [European Register of Severe Chronic Neutropenia. Online resource. Access: http://www.severe-chronic-neutropenia.org/forms/Europ_Prot.pdf].

12. Динова Е.А., Курникова М.А., Масчан М.А. и др. Клинические и молекулярно-генетические особенности группы больных с врожденной нейтропенией. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2012;4:12–9. [Dinova E.A., Kurnikova M.A., Maschan M.A. et al. Clinical and genetic features of patients with congenital neutropenia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2012;4:12–9. (In Russ.)].

13. Dale D.C., Person R.E., Bolyard A.A. et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000;96(7):2317–22.

14. Динова Е.А., Щербина А.Ю., Румянцев А.Г. Тяжелая врожденная нейтропения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2011;10(3):5–10. [Dinova E.A., Shcherbina A.Yu., Romyantsev A.G. Severe congenital neutropenia. *Voprosy*

gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2011;10(3):5–10. (In Russ.)].

15. Welte K., Zeidler C. Severe congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(2):307–20.

16. Dale D.C., Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res* 2011; 157:97–108.

17. Bonilla M.A., Gillio A.P., Ruggerio M. et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* 1989;320(24):1574–80.

18. Dale D.C., Bonilla M.A., Davids M.W. et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe congenital neutropenia. *Blood* 1993;81(10):2496–502.

19. Grigull L., Pulver N., Goudeva L. et al. G-CSF mobilised granulocyte transfusions in 32 paediatric patients with neutropenic sepsis. *Support Care Cancer* 2006;14(9):910–6.

20. Ferry C., Ouachée M., Leblanc T. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(1):45–50.

21. Dale D.C., Cottle T.E., Fier C.J. et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003;72(2):82–93.

22. Freedman M.H., Alter B.P. Malignant myeloid transformation in congenital forms

of neutropenia. *Isr Med Assoc J* 2002;4(11):1011–4.

23. Rosenberg P.S., Alter B.P., Bolyard A.A. et al.; Severe Chronic Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107(12):4628–35.

24. Makaryan V., Zeidler C., Bolyard A.A. et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2015;22(1):3–11.

25. Европейский регистр тяжелой хронической нейтропении – руководство по ведению больных. Электронный ресурс. Доступ: http://www.severe-chronic-neutropenia.org/handbooks/handbook_en.pdf. [European Register of Severe Chronic Neutropenia. Guidelines for patient management. Online resource. Access: http://www.severe-chronic-neutropenia.org/handbooks/handbook_en.pdf].

26. Weber D.J., Rutala W.A. Immunization of immunocompromised persons. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23(4):605–34.

27. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(RR-02):1–61.

28. Canadian Immunization Guide. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-eng.php>.

29. Australian Immunization Handbook. <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>.



Москва, 23 января 2015 г.

Фокус на лимфомы

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — одно из немногих онкологических заболеваний с высокой выживаемостью — 80–90 % больных после проведенной терапии достигают полной ремиссии. Однако для достижения столь высоких результатов необходимо правильно установить тип заболевания. Улучшению качества диагностики CD30-позитивных лимфом и исключительно важной роли патолога в этом процессе и было посвящено рабочее совещание российских референсных центров.

23 января 2015 г. в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России прошло рабочее совещание референсных центров Российской Федерации, посвященное дифференциальной диагностике CD30-позитивных лимфом, в частности ЛХ. Руководители референсных центров обратили внимание на сложные для постановки диагноза случаи, обсудили их с ведущим испанским патологом д.м.н. Мигелем Пирисом и обговорили возможные пути повышения качества работы патологов.

Залог выздоровления — правильный диагноз

Валерий Григорьевич Савченко, д.м.н., проф., генеральный директор ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России

— *Как в вашем центре организована помощь пациентам с ЛХ? Достаточно ли внимания со стороны государства получают эти больные?*

— Гематологические злокачественные заболевания — единственная область в онкологии, где за последние 30–40 лет были достигнуты значительные успехи в лечении. Государство вкладывает довольно много средств в пациентов с лимфомами. Помощь больным ЛХ в нашем центре организована на достойном уровне. Невзирая на то, что ГНЦ — федеральный центр, и в него зачастую обращаются люди с запущенными случаями, 10-летняя выживаемость таких онкобольных составляет около 90 %. Столь высокий показатель требует слаженных усилий команды врачей. Сегодня достигнут значительный прогресс в терапии лимфом, и излечение больного не требует создания новых сильнодействующих препаратов — уже существующие таргеты прекрасно справляются со своей задачей. В большей степени успех зависит от правильности постановки диагноза.

— *Какова роль патолога в постановке верного диагноза?*

— Патолог играет в этом ключевую роль. Существует множество типов злокачественных гематологических заболеваний, и к каждому требуется соответствующий подход: агрессивное, неагрессивное лечение или просто наблюдение. Диагноз ставится на основании результатов цитологического и гистологического анализа, и ошибки сопряжены с большим риском для здоровья обратившегося к нам за помощью человека.

Около 15 лет назад в Великобритании в медицинской среде разгорелся скандал: при проверке заключений патологов, сделанных по биопсийному материалу, было установлено, что 20 % диагнозов были выставлены ошибочно, и пациенты, соответственно, получали неверное лечение. Чтобы избежать столь высокой частоты ошибок, была создана система референсных центров, где проходит повторная оценка препаратов, присылаемых со всей страны. Система второго мнения позволяет минимизировать ошибки при постановке диагноза. В России патолог также может обратиться в крупный гематологический центр, отправить препараты, чтобы пересмотреть диагноз. В частности, подобные услуги оказывает и ГНЦ. Нередко второе мнение запрашивают и сами пациенты, которым назначенное лечение не дает ожидаемого результата.

— *Насколько мероприятие, проводимое сегодня, важно для развития онкогематологии в России?*

— Специалисту, занимающемуся лимфомами, приходится регулярно обращаться к литературе, изучать зарубежные статьи, ведь постоянно появляется новая информация. Лекция одного из европейских лидеров — прекрасная возможность обогатиться актуальной информацией, поделиться своими мыслями с коллегами и узнать их мнение. Сегодня у нас достаточно фармакологических препаратов, а у наших специалистов хватает опыта. Важны идеи, которые позволят нам не оставаться на месте в своем развитии и достичь в будущем еще больших успехов.

Как патологу избежать ошибок

В рамках рабочего совещания перед врачами выступил известный патолог Мигель Анхель Пирис (Испания), член панели экспертов ВОЗ по исследованию лимфом/лейкемии, член международной группы по изучению лимфом, президент Испанского общества патологов и испанского отделения Международной академии патологии. Проф. Пирис поделился своим мнением о дифференциальной диагностике CD30-позитивных лимфом, отметив основные проблемы, с которыми приходится сталкиваться патологу при постановке диагноза: неподходящий образец ткани, непригодный для работы с ним, отсутствие информации о протекании болезни, отсутствие опыта у пато-

лога и нехватка необходимого оборудования для проведения анализа. Сегодня, ориентируясь на различные классификации, патолог должен разбираться в более чем 60 типах различных заболеваний, и информация о том, как протекает болезнь, может существенно помочь в постановке диагноза.

Сейчас онкология движется в сторону персонализации лечения. Индивидуализированная терапия способна найти идеальное решение для каждого конкретного пациента. Окончательная задача такого подхода – определение типа лечения, специфического для данной опухоли у конкретного больного. Естественно, для решения столь сложной задачи необходима точнейшая диагностика, молекулярные исследования экспрессии, которые покажут нам, какие препараты или их комбинации следует использовать. Конечно, это увеличивает стоимость медицинского обслуживания и затраты на лечение пациентов, но в результате больные получают максимальные преимущества от такой терапии и, самое главное, – возможность полного выздоровления, что и является целью для каждого врача.

На данный момент работа по диагностике и лечению пациентов с ЛХ ведется в 2 направлениях. Производятся попытки улучшения качества диагностики типов лимфом. Для этого используются молекулярные особенности, характерные для этих опухолей: изучаются белки, которые экспрессируются на поверхности клеток, и мутации в анапластических клетках. Оба типа маркеров могут служить индикатором успеха конкретной терапии, и в этом направлении идет активная работа. Также существует потребность и в диагностических маркерах, позволяющих идентифицировать различные варианты заболевания. Классическая ЛХ и анапластическая лимфома характеризуются единым иммунофенотипом CD30. Обнаружение этих маркеров существенно повышает точность диагностики. Согласно последним данным, CD также могут служить мишенями для терапевтических антител. Таргетная терапия, направленная против экспрессии CD30, существенно увеличивает вероятность излечения.

Проф. Пирис отметил, что работа патоморфолога невозможна без ошибок. Уровень промахов в диагностике в 5–15 % считается приемлемым, и самые крупные центры добиваются 5 % ошибок, что считается хорошим результатом. Поэтому для каждого государства важно создавать собственные референсные центры, которые будут получать образцы со всей страны, собирать базу данных и повышать свой опыт. Требуется и объединение усилий преподавателей и патологов при обучении студентов. Опытные специалисты референсных центров способны внести огромный вклад в образование своих молодых коллег. Благодаря этому частота ошибок будет постепенно снижаться.

В Испании проблема неправильной постановки диагноза во многом решается с помощью комплексного подхода к диагностике. Все специалисты, ра-

ботающие с пациентом, на совместном совещании обсуждают результаты биопсии и их соответствие клинической картине, высказывают свои мнения и приходят к общему заключению.

Проблемы в России

По словам профессора кафедры патологической анатомии Первого СПбГМУ им. И.П. Павлова д.м.н. Вадима Валентиновича Байкова, пока что не для всех российских клиник достижим европейский уровень, хотя патологи и стремятся работать в соответствии с европейскими стандартами. В первую очередь, разнится доступность генетических и молекулярно-биологических исследований – современные технологии имеются лишь в ведущих гематологических центрах и оказываются недоступными большинству клиник. Зачастую больные вынуждены отправляться в другой город для прохождения исследования. Не все из них знают, в какое учреждение они могут обратиться за помощью, часто они вынуждены оплачивать анализ самостоятельно. Но даже в крупных клиниках случаются проблемы со своевременной закупкой дорогостоящих реактивов. Зачастую клиницисты не соблюдают правила забора и хранения биопсийного материала, что существенно затрудняет работу патолога или делает ее вовсе невозможной.

По словам Вадима Валентиновича, некоторые проблемы наблюдаются и с получением патологами актуальной информации. Нередко даже крупные российские клиники и учебно-научные организации не имеют доступа к полным вариантам статей. А ведь без качественного образования и постоянного изучения новых данных невозможно повысить качество диагностики.

Нередко отечественные патологи, даже в тех случаях, когда испытывают сомнения по поводу правильности диагноза, не запрашивают второе мнение, а принимают решение без достаточных на то оснований. В Европе налажена система сотрудничества между клиниками и внутри стран, и между государствами. Биопсийный материал в полной сохранности в течение 1–2 дней может быть доставлен из одной страны в другую. В России же пересылка сопряжена с рядом технических трудностей. Кроме того, отечественные специалисты зачастую не желают демонстрировать свое мнение, которое может оказаться ошибочным.

Заведующая патологоанатомическим отделением ГНЦ д.б.н., проф. Алла Михайловна Ковригина отметила, что после создания референсных центров в России ситуация в стране начала улучшаться. Теперь патологи, столкнувшиеся со сложным случаем, вызвавшим у них затруднения, имеют возможность отправить материал в такой центр и получить диагноз от еще одного специалиста. Система второго мнения и обмен знаниями способствуют профессиональному росту врачей и улучшению диагностики в стране.

Уважаемые коллеги!

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

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

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

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

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

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

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

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме** (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал:

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

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

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

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательное **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

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

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

МабТера® SC

Скорость, превосходящая ожидание



МабТера® SC вводится всего за 5 минут

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

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

2014-09-16, 09:2014

МабТера® SC

Ритуксимаб для подкожного введения

БЫСТРО • ПРОСТО • ЭФФЕКТИВНО

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

